FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

# THÈSE

N° 81

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le Jeudi 1er Décembre 1904, à 1 heure*

PAR

Louis RIBADEAU-DUMAS

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

# ICTÈRE ET SPLÉNOMÉGALIE

PRÉSIDENT : **M. CORNIL**, Professeur.

JUGES : **MM. HUTINEL**, Professeur.
**THIROLOIX**, Agrégé.
**MÉRY**, Agrégé.

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, RUE CASIMIR-DELAVIGNE ET RUE MONSIEUR-LE-PRINCE, 12
(Anciennement 36, rue Serpente)

1904

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

| | |
|---|---|
| **Doyen** | M. DEBOVE. |
| **Professeurs** | MM. |
| Anatomie | POIRIER. |
| Physiologie | Ch. RICHET. |
| Physique médicale | GARIEL. |
| Chimie organique et chimie minérale | GAUTIER. |
| Histoire naturelle médicale | BLANCHARD. |
| Pathologie et thérapeutique générales | BOUCHARD. |
| Pathologie médicale | HUTINEL. BRISSAUD. |
| Pathologie chirurgicale | LANNELONGUE |
| Anatomie pathologique | CORNIL. |
| Histologie | Mathias DUVAL |
| Opérations et appareils | RECLUS. |
| Pharmacologie et Matière médicale | POUCHET. |
| Thérapeutique | GILBERT |
| Hygiène | CHANTEMESSE |
| Médecine légale | BROUARDEL. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | DEJERINE. |
| Pathologie comparée et expérimentale | ROGER. |
| Clinique médicale | DEBOVE. LANDOUZY. HAYEM. DIEULAFOY. |
| Clinique des maladies des enfants | GRANCHER. |
| Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale | JOFFROY. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GAUCHER. |
| Clinique des maladies du système nerveux | RAYMOND. |
| Clinique chirurgicale | TERRIER. BERGER. LE DENTU. TILLAUX. |
| Clinique ophtalmologique | LAPERSONNE. |
| Clinique des maladies des voies urinaires | GUYON. |
| Clinique d'accouchement | PINARD. BUDIN. |
| Clinique gynécologique | POZZI. |
| Clinique chirurgicale infantile | KIRMISSON. |

## Agrégés en exercice.

| MM. | | | |
|---|---|---|---|
| AUVRAY. | DEMELIN. | LAUNOIS. | PROUST. |
| BALTHAZARD. | DESGREZ | LEGRY. | RENON. |
| BEZANÇON. | DUPRE. | LEGUEU. | RICHAUD. |
| BRANCA. | DUVAL. | LEPAGE. | RIEFFEL, chef des trav. anat. |
| BRINDEAU. | FAURE. | MACAIGNE. | TEISSIER. |
| BROCA(André). | GOSSET. | MAILLARD. | THIROLOIX. |
| CARNOT. | GOUGET. | MARION. | VAQUEZ. |
| CLAUDE. | GUIART. | MAUCLAIRE. | WALLICH. |
| CUNEO. | JEANSELME. | MERY. | |
| | LABBE. | MORESTIN. | |
| | LANGLOIS. | POTOCKI. | |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOURCY

A MONSIEUR

LE DOCTEUR CHAMPETIER DE RIBES

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOUQUES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORNIL

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUGUET (1902)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NETTER (1904)

MONSIEUR LE DOCTEUR TENNESON 1900)

MONSIEUR LE DOCTEUR BÉCLÈRE (1901)

MONSIEUR LE DOCTEUR LE GENDRE (1903)

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. SERGENT,

QUÉNU, APERT, BELIN, FLORAND,

L. FOURNIER, GOUGET, THIROLOIX

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM. BRAULT, BEZANÇON, GOMBAULT. LAMY,

M. DOMINICI

MM. ROUX ET METCHNIKOFF

A MONSIEUR LE DOCTEUR LERMOYEZ

# INTRODUCTION

Ce travail a pour objet l'étude des modifications que *les troubles de la fonction hépatique* peuvent imprimer au sang, à la moelle osseuse, au tissu adénoïde et plus spécialement *à la rate.*

La tuméfaction de la rate est si fréquemment observée au cours des hépatites qu'il y a certainement là autre chose qu'une simple coïncidence. Les anciens auteurs frappés de l'extrême variabilité du volume de la rate, même à l'état physiologique, n'ont guère vu, dans cet organe, qu'une sorte de réservoir susceptible de remédier à la surcharge sanguine des vaisseaux de l'abdomen. Pour Andral, la splénomégalie des cirrhoses du foie était la conséquence de l'engorgement des veines du système porte. Cette théorie explique assez bien, au moins en partie, les grosses rates qui accompagnent les cirrhoses veineuses; et comme MM. Gilbert et Lereboullet ont retrouvé au cours des cirrhoses biliaires le syndrome de l'hypertension portale, on peut admettre avec Osler, Strúmpell, Senator, Ziegler, Azzurini, d'autres auteurs encore, que la congestion passive joue un rôle imporant dans la pathogénie des splénomégalies cirrho-

tiques. Mais, ainsi que l'avait signalé Leyden depuis longtemps déjà, c'est là une explication insuffisante ; on ne constate pas toujours uniquement la réplétion par les globules rouges du tissu lacuneux de la rate. Dans bien des cas, il y a prolifération propre des cellules de cet organe et hyperplasie du tissu adénoïde. Pour Hanot, il peut y avoir hypersplénie sans stase ; la cirrhose hypertrophique biliaire avec ictère chronique est une maladie infectieuse dans laquelle il y a simultanément altération du foie et de la rate, comme dans « un grand nombre d'états morbides aigus ou chroniques développés sous l'influence d'un agent toxique ou infectieux. »

Actuellement, la nature infectieuse de la maladie de Hanot et des cirrhoses biliaires est acceptée par la majorité des auteurs ; mais, tandis que les uns placent l'infection biliaire à la tête du processus morbide et regardent l'hypertrophie de la rate comme la conséquence d'une angiocholite ascendante, les autres pensent que la maladie du foie n'est que la détermination d'une maladie infectieuse générale à localisation hépato-splénique prédominante. MM. Popof, Kirikow, Boix, Chauffard, Landrieux et Milian, admettent même que, dans certains cas, la lésion splénique peut précéder la lésion hépatique, et, d'après M. Chauffard, il y aurait lieu de séparer deux groupes de faits : cirrhoses biliaires, à proprement parler, d'origine angiocholitique à splénomégalie secondaire et relativement modérée ; cirrhoses porto-biliaires d'origine splénique à splénomégalie initiale et prédomi-

nante. MM. Gilbert et Lereboullet se sont élevés contre cette division ; pour eux, la splénomégalie ne survient que secondairement à l'infection biliaire. La rate réagit aux infections du foie « plus qu'elle ne réagit aux infections des autres organes et aux infections générales..... et se comporte vis-à-vis de celles-ci, suivant l'expression de Gilbert et Fournier, comme un véritable ganglion du foie. »

S'il y a donc divergence d'opinions en ce qui concerne la voie d'apport de l'agent pathogène des cirrhoses biliaires, on voit que la nature infectieuse de l'hypertrophie de la rate constatée dans ces affections est admise par tous les auteurs. Ainsi, en face de la théorie mécanique des splénomégalies, s'est édifiée la théorie inflammatoire. L'une, d'ailleurs, n'exclut pas l'autre. D'après Lereboullet, « ce qui fait le volume considérable de la splénomégalie des cirrhoses biliaires, c'est la superposition de ces deux éléments : infection et congestion passive. »

De nombreux travaux ont parfaitement établi le mécanisme de l'intumescence splénique dans les infections. Parmi ceux-ci, nous citerons notamment ceux de Besançon et de Dominici. Des constatations de ces auteurs, il résulte qu'au cours des infections, les réactions spléniques sont essentiellement constituées par la multiplication des macrophages et des microphages procédant de la mise en jeu des propriétés leucopoiétiques et leucolytiques de la rate. Accessoirement, on observe dans ces cas des figures d'hématophagie. Cependant, dans certaines maladies

parasitaires, d'ailleurs très spéciales, telle que la malaria, la rate dépasse de beaucoup les dimensions qu'elle peut acquérir dans les infections banales aiguës ou chroniques. Mais alors, il s'agit de parasites nettement globulicides, et, avec Jawein dont on peut, avec certaines restrictions, admettre les conclusions, il est facile de constater que c'est dans les maladies s'accompagnant de destruction globulaire que l'on trouve les splénomégalies les plus considérables. On voit alors en grand nombre, dans la pulpe splénique, des cellules hématophagiques auxquelles, dès 1868, Kölliker avait donné le nom de « blutkœrperchenhaltige Zellen ». Les fonctions hématolytiques et pigmentaires de la rate passent au premier plan.

Or, les rates biliaires ont tous les caractères des rates hémolytiques. La bile est un liquide très hémolysant et c'est précisément dans les maladies du foie avec ictère, telles que les ictères catarrhaux, les ictères infectieux chroniques splénomégaliques du Professeur Hayem, la maladie de Hanot, les cirrhoses biliaires, qu'il y a les plus fortes splénomégalies ; par contre, certaines infections chroniques du foie même en évolution chez des sujets jeunes ne s'accompagnent que d'une tuméfaction splénique nulle ou très modérée. Nous avons pensé qu'il y avait lieu pour expliquer la simultanéité des altérations du foie et de la rate, qui avait déjà tant frappé Hanot, de faire intervenir le rôle hémolytique de la rate.

D'ailleurs, les auteurs ont depuis longtemps noté le contraste qu'il y a entre l'anémie qui existe dans

les hépatites avec ictère et l'état presque normal du sang que l'on trouve au cours des hépatites sans ictère. Cette opposition est particulièrement bien marquée par M. le Professeur Hayem. Dans la majorité des cas de cirrhose, écrit cet auteur, la formation de la bile se ralentit ; souvent il y a aussi un degré plus ou moins notable de décoloration de ce liquide.

« Aussi, la cirrhose est-elle ordinairement faiblement déglobulisante. Mais, il n'en est peut-être pas toujours ainsi et, dans la cirrhose biliaire notamment, il est possible, qu'à certains moments de la maladie, sinon dans tout son cours, il y ait une grande consommation de globules rouges dans le foie. »

Chez un malade atteint de cirrhose hypertrophique avec ictère et étudié par cet auteur, le sang présentait les caractères de l'anémie pernicieuse. Entre l'hypersplénie, l'anémie et le passage dans le sang de la bile, il y a un rapport qui n'avait pas échappé à Weber, Foa et Mackay.

Mais, alors, se dresse un autre problème; on sait qu'au cours des poussées ictériques, les globules rouges acquièrent une résistance supérieure à la normale. Ce fait si intéressant explique parfaiten ent pourquoi les ictères ne s'accompagnent pas d'une anémie fatalement progressive. A vrai dire, il n'y a pas immunisation complète ni durable de l'individu contre l'intoxication biliaire, mais il paraît certain que l'organisme ictérique fabrique des antihémolysines. Aussi dans ces cas, l'hypersplénie étant constante et primant toute autre réaction des organes hémato-

poiétiques, nous avons pensé qu'il existait certainement un lien entre elle et l'acquisition par le sang de propriétés nouvelles.

Voilà donc les divers points que nous avons cherché à élucider; action de la bile sur le sang, caractères de la splénomégalie ictérique, modifications survenues dans les organes hématopoiétiques au cours de l'augmentation de la résistance globulaire, et rôle de la rate dans ce phénomène.

Ces recherches nous ont incidemment amené à constater que les processus morbides dans lesquels la cellule hépatique avait une vitalité exagérée n'étaient pas les seuls à impressionner les organes hématopoiétiques, mais que l'insuffisance hépatique, c'est-à-dire la suppression de la fonction anti-toxique du foie, provoquait, elle aussi, d'importantes réactions sanguines.

Les troubles de la physiologie normale du foie, dans leurs deux termes, hyperfonctionnement et insuffisance, nous ont apparu comme des facteurs importants de l'hypersplénie d'origine hépatique. Et nous croyons que celle-ci représente, au moins en partie, l'effort fait par l'organisme pour lutter contre les intoxications hépatogènes.

## DIVISION

### CHAPITRE PREMIER

I. — La bile est un liquide hémolytique. Elle doit cette propriété aux sels biliaires. Passage des sels biliaires dans le sang au cours de l'ictère.

II. — Ictère expérimental.

*a)* Ligature du cholédoque. Elle est suivie de rétention biliaire et d'une insuffisance hépatique histologiquement constatable.

Réactions du sang et des organes hématopoiétiques.

L'hypersplénie est due dans une première période à la rétention biliaire et, dans une deuxième, à l'insuffisance hépatique.

Nécessité de dissocier l'étude de ces deux phénomènes. L'infection peut être une cause d'erreur.

*b)* Ligature de l'artère hépatique. Il y a hypersplénie lorsqu'il se produit une destruction étendue du parenchyme hépatique.

*c)* Intoxication biliaire.

Injection de bile.

Injection de sels biliaires.

Réactions du sang et des organes hématopoiétiques. Problème de la résistance globulaire examiné parallèlement avec l'étude de ces réactions.

CHAPITRE DEUXIÈME

Faits anatomo-cliniques observés dans cet ordre d'idée chez l'homme.

Etude du sang et de la rate dans l'ictère. Résistance globulaire au taurocholate de soude.

La rate biliaire.

CHAPITRE TROISIÈME

Du rôle de la rate dans l'immunisation de l'organisme au taurocholate de soude.

CONCLUSIONS

## TECHNIQUE

Nous serons brefs sur la technique histologique mise en œuvre. Elle ne nous est pas personnelle et elle a été presqu'entièrement empruntée à M. Dominici.

Pour l'examen du sang, nous nous sommes servi des fixateurs et colorants suivants :

Alcool-éther (Nikiforof), bleu de toluidine ou éosine orange-hématéine.

Alcool-formol ou chloroforme (Josué), triacide d'Ehrlich.

Vapeurs d'acide osmique au 1/50. Triacide d'Ehrlich et éosine-orange bleu polychrome. (Dominici.)

Iodo-chlorure de mercure iodé (Dominici). L'étude des matzellen est facilitée par l'emploi d'un fixateur et d'un colorant basique alcooliques.

Quant à l'étude des organes hématopoiétiques, nous l'avons faite à l'aide de coupes et de décalques Nous avons employé le liquide Dominici ou le composé connu : sublimé saturé-formol-acide acétique (d'après Heinz).

Pour l'étude cytologique du foie, nous recueillions de petits fragments de l'organe et nous les plongions

dans les liquides de Flemming, Lindsay, Bouin ou Zenker. Les colorations étaient faites avec la safranine, le violet de gentiane-orange, l'hématoxyline ferrique de M. Heidenhain.

Quant à notre technique expérimentale, nous aurons soin d'en parler au cours de ce travail. Nous voulons, ici, insister seulement sur les pénibles désagréments que comporte l'emploi du taurocholate de soude. Tel qu'il est livré dans le commerce, ce sel est en général extrêmement impur et a une action extrêmement variable sur l'organisme animal. Il peut être très toxique ou, dans d'autres circonstances, nullement hémolytique. Aussi fera-t-on bien, avant toute expérience, de le mettre à l'essai et d'étudier ses propriétés hémolytiques sur les globules rouges, *in vitro et in vivo*. Les solutions qui ont été faites pour étudier l'hémolyse *in vitro* avec ce sel étaient au titre de 1 ou 2 pour 100. Comme celles qui servaient aux injections intra-veineuses, elles étaient faites avec un sérum artificiel au titre de 8 pour 1000.

# CHAPITRE PREMIER

Propriété hémolytique de la bile. Ictère expérimental. Ligature du cholédoque. Ligature de l'artère hépatique. Intoxication biliaire.

## I

### *La bile est un liquide hémolytique*

La démonstration de cette action est facile à faire sous le microscope. Si, à l'exemple de Kölliker, Ranvier, on met du sang frais en contact avec une goutte de bile, on ne tarde pas à voir le champ du microscope se colorer uniformément en rouge. L'hématie devient sphérique et disparaît brusquement après avoir expulsé son hémoglobine qui lui forme d'abord une sorte de halo et se dissout enfin dans le milieu environnant. Le globule blanc se rétracte, devient immobile, réfringent et s'émiette en fines granulations.

Dès 1840, Hünefeld reconnaît la propriété hémolytique de la bile. Dusch, en 1854, remarque que la bile doit cette propriété aux sels biliaires, auxquels Lehmann avait donné les noms de glycho et de taurocholate de soude, après les travaux de Thénard, Gmelin, Demarçay et Strecker. Frerichs, en 1858,

conteste les travaux de Düsch. Pour lui, l'action hémolytique des sels biliaires est moindre que celle de l'eau distillée. La ligature du cholédoque n'est suivie d'aucun résultat, les cellules du foie peuvent rester longtemps dans la bile sans altération. Pour expliquer les symptômes nerveux produits par l'intoxication biliaire, il croit à une altération des glandes rénales due aux poisons fabriqués par le foie malade. Huit ans après, Leyden revient à l'opinion de Düsch et admet que les acides biliaires déterminent une dégénérescence des cellules du foie et du rein. Felz et Ritter confirment ses travaux à l'exception de ses vues sur les altérations dégénératives des cellules glandulaires. Pour eux, les substances toxiques sont les sels biliaires, ceux-ci agissant surtout sur les globules rouges. Après ligature du cholédoque, les globules rouges deviennent diffluents, l'hémoglobine transsude et cristallise dans le sérum. Cependant, Bouchard et De Bruin, ayant injecté à des animaux des produits de filtration obtenus en faisant passer la bile à travers une couche épaisse de noir animal, concluent de leurs expériences que la toxicité de la bile est surtout due aux pigments biliaires. Mais de Bruin revient bientôt lui-même sur ces conclusions ; l'action hémolytique de la bile est encore mise en évidence par les travaux plus récents d'Obolensky et de Kemarsky.

La démonstration vraiment scientifique du pouvoir hémolytique des sels biliaires *in vitro*, a été faite par Rywosch en 1888.

Voici un tableau résumé de quelques substances chimiques disposées par Rywosch, d'après le degré de leur puissance hémolytique :

*Hémolyse du sang de bœuf dans une solution de Na Cl, au 1/10 et au 1/20*

| | Hémolyse absolue. | Début d'hémolyse. | d'après. |
|---|---|---|---|
| Cyclamine..... | 1 = 100.000 | 1 = 285.000 | — Tufanow. |
| Sapotoxine ..... | 1 = 10.000 | 1 = 150.000 | — Kobert. |
| Ricine..... | 1 = 5.000 | 1 = 8.000 | — id. |
| Chénocholate de Soude ..... | 1 = 700 | 1 = 1.500 | — Rywosch. |
| Taurocholate..... | 1 = 600 | ..... | id. |
| Choloïdinate..... | 1 = 500 | ..... | id. |
| Cholate..... | 1 = 200 | ..... | id. |
| Hyocholate ..... | 1 = 200 | ..... | id. |
| Glycocholate..... | 1 = 50 | ..... | id. |
| Éther..... | 1 = 3 | ..... | id. |

Les sels biliaires n'ont pas seulement une action hémolytique *in vitro* ; dans l'Ictère, les acides biliaires passent dans la circulation et ont une action réellement nocive sur les éléments figurés du sang.

Dans l'ictère par rétention, si l'on admet avec Beaunis, remarque Gouget, que la quantité de bile sécrétée en vingt-quatre heures, atteint un kilogramme, il devrait théoriquement y avoir résorption de 20 à 120 grammes de sel. Or, au cours de l'ictère simple, d'après Hoppe-Seyler, Neubauer, Hallopeau, Bernheim, Labadie-Lagrave, cités par Gouget, le passage des sels biliaires dans le sang et les urines est très rare. Cette opinion est certainement trop absolue ; en effet, avec les réactifs actuellement en usage, il est facile de déceler ces sels dans bien des cas où ils auraient autrefois passé inaperçus. Cependant, les ictères

par rétention n'en sont pas nécessairement accompagnés. Les sels peuvent alors manquer (Salkowski). Toutefois dans ces cas, chez l'homme, Bischoff, Hoppe Seyler en ont trouvé 0,34$^{cgr}$ dans les urines des vingt-quatre heures ; mais rapidement leur proportion diminue même alors que la production du pigment persiste.

La réaction de Pettenkofer est applicable à cette recherche : mais elle ne donne de résultat que dans les dilutions au 1/1000. Le haycraft est beaucoup plus sensible et décèle, en milieu urinaire, une solution de glycocholate de soude titrée au 1/50.000. D'après Chauffard et X. Gouraud, le résultat peut être regardé comme positif, lorsqu'on opère avec une urine fraîche, filtrée et que la fleur de soufre se met à déposer dans un délai maximum de cinq minutes. Récemment encore, Sabrazès a montré que le haycraft était bien caractéristique de la présence des sels biliaires dans les urines. Il nous a semblé que cette réaction pouvait être recherchée dans le sang ; lorsqu'on met en contact de la fleur de soufre et du sérum d'un animal normal, recueilli aseptiquement par ponction du cœur et mis au frais dans un tube stérilisé, il ne se produit aucun dépôt. Au contraire, le résultat est positif lorsque dans ces mêmes conditions on emploie le sérum d'un lapin dont on a lié le cholédoque.

Le sang charrie des sels biliaires quelques heures après la ligature ; ceux-ci disparaissent du 4$^{e}$ au 5 our. L'étude des urines mène à peu près aux mêmes conclusions.

Ces observations concordent avec les expériences de Mackay. D'après cet auteur, après ligature du cholédoque chez le lapin, on trouve des sels biliaires dans les urines pendant six jours environ. Leur quantité va en progressant jusqu'au troisième jour, puis en diminuant.

L'ictère peut se produire sans passage dans le sang d'acides biliaires : Tel est, par exemple, l'ictère produit par les injections de toluilendiamine. Stadelmann, au cours de ses expériences, a pu provoquer les réactions de Gmelin et de Pettenkofer dans les urines des chiens injectés. Afanassiew, Vast ont vu que cette dernière réaction pouvait manquer. La toluilendiamine provoque essentiellement un ictère pléiochromique ; elle agit sur le sang en tant que substance hémolytique.

Pour dégager l'influence que peut avoir la bile sur les organes hématopoiétiques, nous avons renouvelé l'expérience classique de la ligature du cholédoque, et nous avons soumis les animaux à des injections répétées de bile ou de solutions de taurocholate de soude dans de l'eau salée rigoureusement aseptique.

## II

## *Ictère expérimental*

### A. Ligature du cholédoque

*Lésions du sang du foie. Les organes hématopoiétiques*

Cette expérience a été faite pour la première fois par

Saunders en 1795. Depuis elle a été répétée bien souvent. En 1876, Charcot et Gombault ont réalisé deux conditions pathogéniques nécessaires à la production d'une angiocholécystite au cours d'une rétention biliaire, en liant sans antisepsie le cholédoque du cobaye. D'autres auteurs, notamment Lahousse, ont fait cette opération en s'entourant de toutes les précautions aseptiques désirables et n'ont pas obtenu les mêmes résultats que Charcot et Gombault. Avec l'aide de Lecène, nous avons renouvelé l'expérience de Saunders, parce qu'elle provoque une anémie précoce, passagère en rapport avec la présence des sels biliaires dans le sang et une anémie tardive avec augmentation du volume de la rate et réaction myéloïde de cet organe probablement consécutive à l'insuffisance hépatique que crée la rétention biliaire prolongée.

L'infection ne joue-t-elle pas un rôle dans les phénomènes observés. On sait depuis les travaux du Professeur Gilbert et de ses élèves avec quelle facilité s'infectent les voies biliaires surtout dans le cas où il y a obstacle au cours normal de la bile. Même à l'état normal, Gilbert et Lippmann ont trouvé des germes dans la vésicule biliaire du chien et du bœuf.

Par contre, Lippmann n'a obtenu que des résultats négatifs chez les animaux inférieurs et nous-même, nous avons vainement ensemencé la bile de nos cobayes et de nos lapins en milieux aérobies et anaérobies. Remarquons toutefois avec Lamacq que,

quand bien même, à un moment donné, on ne trouve pas d'agents pathogènes dans les voies biliaires distendues, rien ne prouve que ceux-ci n'aient pas existé à une période quelconque de l'évolution morbide.

*Lésions du foie*

Quelques heures après la ligature, apparaissent, à la surface et aussi dans la profondeur du foie, de petites taches jaunes décrites par Chambard, Charcot et Gombault sous le nom de taches de suffusion biliaire, par Von Wittich de foyers d'apoplexie biliaire, par Foa et Salvioli d'aires de destruction.

Au centre de ces foyers, les cellules hépatiques sont réduites à l'état de taches claires anhistes.

A la périphérie, les cellules hépatiques ont un aspect très particulier, car elles possèdent un noyau dont l'irritation se traduit par des phénomènes caryolytiques qui rappellent, jusqu'à un certain point, les réactions nucléaires décrites par Ch. Garnier dans les cellules glandulaires séreuses en cours de sécrétion. Arnold avait décrit dans le territoire cytoplasmique de nombreuses cellules de l'économie, des particules de substance plasmatique, « les plasmosomes » qui s'agencent en série pour former des travées plus ou moins flexueuses; ces formations sont très nettes dans les cellules hépatiques où Flemming avait déjà remarqué une structure filamenteuse du protoplasma. « L'apparence filamenteuse.... semble être dans la cellule glandulaire une

structure assez générale ; la réaction chromatique basique de ces éléments, les relations étroites qu'ils affectent avec les masses nucléaires et surtout avec les noyaux en caryolyse, tous ces caractères nous font supposer que les parties constituantes du noyau ne sont pas étrangères à la formation de ces filaments.... la continuité manifeste des filaments basaux avec le reste du réseau cytoplasmique nous montre que l'on n'a peut-être sous les yeux qu'une partie différenciée des travées cytoplasmiques ».

M. et P. Bouin, Ch. Garnier appellent ergastoplasme, ce protoplasma auquel est peut-être dévolue une fonction déterminée dans la sécrétion. Ils pensent que ces filaments « sont l'expression d'une activité particulière du protoplasma et que cette activité doit être un processus d'élaboration chimique ». Nattan-Larrier a vu dans le foie des formations ergastoplasmiques analogues à celles que Ch. Garnier a décrites dans les glandes séreuses. Nous en avons vu en grand nombre dans des foies riches en glycogène. Mais il est vraisemblable que l'intervention du noyau ne se borne pas à l'élaboration de cette substance. Par la technique préconisée par Garnier, on peut faire apparaître des filaments basophiles en connexion avec le noyau dans le protoplasma de certaines cellules de la périphérie des espaces nécrosés. Ces cellules sont larges ; leur noyau est petit, pauvre en chromatine. Leur protoplasma est très régulièrement réticulé, et les mailles du réseau limitent des espaces dont le contenu ne peut être coloré par

aucun des réactifs employés. Du noyau s'échappe un épais filament granuleux coloré en noir intense par l'hématoxyline ferrique dont le trajet suit celui des mailles cytoplasmiques (fig. 2, n° 1). Dans quelques cellules, ce filament paraît s'être fragmenté (fig. 2, n$^{os}$ 2 et 3) ; parfois même, le colorant basique n'arrive à se fixer que sur trois ou quatre granulations. Enfin bon nombre de cellules voisines à protoplasma réticulé, à noyau petit, foncé, sont privées de filaments ou de granulations colorables. Ces derniers aspects de la cellule hépatique que l'on retrouve quel qu'ait été le fixateur employé, peuvent se voir loin des foyers de nécrose, notamment au niveau de la ligne blanche qui limite le bord du foie des animaux un peu avancés en âge. A un stade avancé de la rétention biliaire expérimentale, on en trouve une grande quantité dans les travées canaliculaires. Jamais ces cellules ne contiennent de graisse ni de glycogène. Elles rappellent celles que Ranvier a étudiées dans le foie d'un rat soumis à un jeûne absolu : le protoplasma prend la structure trabéculaire. Dans l'écart des mailles, disposées d'une manière régulière comme les alvéoles d'un gâteau d'abeilles, il n'y a plus, dans ces cellules, qu'un liquide clair que « ni l'acide osmique ni le mélange osmio-picro-argentique ne colore... et dont la production montre que la cellule hépatique est une cellule séreuse » (Renaut). Peut-être peut-on penser, qu'à la suite de la ligature du cholédoque, la cellule hépatique s'adapte à des fonctions plus simples et que

le noyau ne reste pas indifférent à ce phénomène.

A côté de ces figures, il en est d'autres plus nettement pathologiques. Dans certaines cellules, le noyau est changé en un bloc noir d'encre, à contours irréguliers. Souvent il disparaît et devient vésiculeux tandis que le protoplasma se remplit de masses chromatiques. Il peut s'émietter en une série de granulations; certains corps cellulaires sont remplis de grosses granulations arrondies confluentes (fig. 2, n° 4). Cet aspect rappelle l'état granulo-albumineux que peut prendre la cellule dégénérée. Virchow a montré l'analogie qui peut exister entre ces granulations et ceux des cellules glandulaires. Ogata, Plattner ont vu dans les cellules du pancréas que les nebenkerne d'origine nettement nucléaire participent à la constitution des grains zymogènes. Il est possible que les granulations anormales soient dues à « certaines modifications fonctionnelles du noyau dont l'activité est représentée par la formation de ces corpuscules » (Lukjanow).

Cette conclusion applicable à l'état granuleux s'adresse peut-être aussi aux autres modifications cellulaires. En effet, le protoplasma change de structure. Tantôt il est constitué par un réticulum très épais. Tantôt il se teint uniformément en gris comme si la chromatine nucléaire s'y était dissoute. Souvent, enfin, on voit, dans les préparations, des cellules cubiques assez larges avec des noyaux petits prenant fortement le colorant et des protoplasmas homogènes ou vaguement granuleux très avides

pour l'orangé, l'éosine, l'érythrosine (fig. 2, n° 5). Il est probable que le noyau ne reste pas étranger aux transformations qui surviennent dans la morphologie et le chimisme des cellules hépatiques à la suite de la ligature du cholédoque. Beaucoup de cellules prennent un aspect étoilé. Leur noyau, leur protoplasma prennent intensément la couleur; il semble qu'elles aient été comprimées par les éléments morbides dont les diamètres sont certainement plus grands que normalement.

La pathogénie de ces foyers de nécrose a prêté à discussion. Pour Chambard, ils sont le fait d'altérations artérielles. Ch. Robin, Kühne, Wickham, Legg, Charcot et Gombaut invoquent l'action de la bile épanchée dans le parenchyme, Foa et Salvioli la compression bil aire simple, Janowski la compression des vaisseaux par la bile et les cellules. Ils paraissent résulter de l'augmentation de la pression dans les voies biliaires et de l'action de la bile sur la cellule hépatique. L'élévation de la pression seule peut les déterminer, ainsi que le prouvent certaines expériences qui ont été faites par Bieloussow avec l'eau physiologique, par Foa et Salvioli avec l'eau pure, par Gouget avec l'eau bouillie. D'autre part, Steinhaus a montré que la bile dissout la chromatine des noyaux; depuis longtemps, on explique la facilité avec laquelle on provoque ces foyers chez le cobaye, par ce fait que le cobaye sécrète beaucoup plus de bile que le chien par exemple. Les foyers de nécrose sont, en général, teints en jaune, probablement par la

bile ou ses dérivés. Sous cette teinte qui, parfois, recouvre de larges espaces hépatiques, on devine des noyaux petits, sombres, des protoplasmas orangés. Les éléments de l'espace porte sont, en général, indemnes, mais cela n'est pas constant ; l'artère hépatique, la veine porte peuvent se thromboser : il en résulte des nécroses étendues ; les travées hépatiques se disloquent et prennent un aspect fibrillaire.

On retrouve du pigment biliaire dans les capillaires du lobule. La bile passe dans le sang en empruntant les voies lymphatique et veineuse. Fleischl et Kunkel ont montré qu'après ligature des canaux biliaires, la lymphe est chargée des principes de la bile. Küfferath constate que si on lie le canal thoracique, on ne les retrouve plus dans le sang quelques heures après l'opération. D'après Wertheimer et Lepage, les vaisseaux sanguins, eux aussi, prennent part à la résorption des pigments biliaires. Pour Browicz, dans l'obstruction du cholédoque, c'est toujours la paroi du capillaire sanguin qui est le siège de l'accumulation la plus intense de pigment biliaire. Chez un chien opéré, nous avons parfaitement vu les cellules endothéliales des capillaires intra-lobulaires bourrées de pigment. Le rôle phagocytaire de ces cellules ou cellules étoilées de Kuppfer est connu depuis longtemps : Ponfick, Langerhans, Asch, Siebel, Werigo ont montré que les matières colorantes injectées dans la circulation générale viennent s'y déposer. Il en est de même des microbes (Wyssokovitch, Werigo, Gilbert et Lion). Ziegler dans

son anatomie pathologique, représente une coupe de foie atteint de lithiase où ces cellules sont remplies de pigment. Il est possible que les cellules étoilées soient au moins en partie les agents de résorption de la bile dans le sang.

Ce n'est que relativement assez tard qu'apparaissent les éléments migrateurs. Ceux-ci sont essentiellement représentés par de grands mononucléaires, peut-être des cellules géantes (Gerhardt) qui tout d'abord partent du centre et de la périphérie des foyers et finissent par envahir toute la zone malade. Les taches de suffusion biliaire sont destinées à être résorbées.

Certains auteurs ont pensé que le foie se régénérait dans ses parties malades ; Steinhaus, Canalis y ont décrit des figures caryocinétiques. Mais Steinhaus ajoute que ces caryokinèses sont, en général, incomplètes, et ne vont pas jusqu'à l'édification de nouvelles cellules. Elles n'ont, d'ailleurs, pas été retrouvées par Toupet qui ne les a vues que dans les cellules de l'épithélium biliaire. En réalité, ces foyers sont envahis par des macrophages. Les macrophages contiennent des blocs de substance jaune et aussi en quelques endroits du pigment ferrugineux reconnaissable à ses réactions positives en présence du sulfhydrate d'ammoniaque et du ferrocyanure de potassium. Ce pigment semble provenir soit de la bile épanchée, soit des globules rouges détruits, la bile étant un liquide hémolysant. Plus tard apparaissent les fibrilles conjonctives ; et l'on peut trouver

par places dans le foie de petits amas de fibres conjonctives et de mononucléaires tenant dans leur intérieur du pigment jaune, qui ne sont probablement que les reliquats d'anciens foyers. A une période tardive, la surface du foie apparaît souvent ravinée de sillons en coups d'ongle. Au microscope, on trouve précisément au fond du sillon un de ces petits amas curvilignes, de sorte que nous croyons qu'il faut voir à l'origine de ces dépressions un processus identique à celui qui est mis en jeu dans les cas d'infarctus des organes, tels que le rein ou la rate.

Il en résulte que, lorsqu'on examine le foie d'un animal tué quinze jours, par exemple, après l'opération, les taches d'apoplexie biliaire sont beaucoup moins apparentes. A cette époque, le foie commence à s'atrophier. De même que nous avons vu les lésions aiguës se produire au niveau des espaces biliaires, c'est encore en ce point que se manifestent plus clairement les altérations subaiguës du parenchyme hépatique. La rétention biliaire doit continuer à faire ressentir ses effets, bien qu'atténués. Après coloration par l'hématoxyline-éosine, on voit de place en place des espaces clairs, centrés par l'artère, la veine porte et le canal biliaire. L'artère et la veine ont conservé leur perméabilité. Le canal biliaire arrondi, largement dilaté, est parfois rempli de bile. Son épithélium autrefois cylindrique est maintenant constitué par une mince assise de cellules basses, comme étirées. Tout autour des vaisseaux serpentent des boyaux cellulaires plus ou moins contournés, sou-

vent disposés en série double ; les cellules qui les composent sont cubiques. Elles ont un noyau ovalaire, bien coloré, quelquefois vésiculeux, un protoplasma pâle ou finement granuleux, à limites indistinctes. Elles occupent un espace pauvre en tissu conjonctif et se continuent à la périphérie avec les travées saines. On a sous les yeux des pseudo-canalicules biliaires. Kelsch et Kiener supposent que, sous l'influence d'un processus atrophiant, les cellules hépatiques disposées sur une paroi conjonctive s'écartent pour laisser un espace tubulé. Il est certain que les pseudo-canalicules proviennent des travées hépatiques, mais le plus souvent par un processus un peu différent de celui qui est invoqué par ces auteurs et qui a été bien mis en valeur par Nicati et Richaud ; d'après eux les protoplasmas des cellules hépatiques se fusionnent, les noyaux d'abord disposés au hasard se rangent régulièrement à la périphérie, tandis qu'un ou deux d'entre eux restent cantonnés au centre. Bientôt le protoplasma se segmente autour de ces noyaux ; la cellule centrale se désagrège « laissant libre au centre la lumière d'un tube tapissé par des cellules épithéliales dont le protoplasma conserve encore quelque temps l'aspect du protoplasma hépatique pour le perdre peu à peu, et donner alors au tube la structure complète d'un canal biliaire ».

Nous avons pu, en effet, constater le groupement des cellules hépatiques en amas et la désagrégation de la cellule centrale. Il nous a même paru que c'était ordinairement par ce processus que se dévelop-

paient dans nos foies les pseudo-canalicules biliaires.

Dans le reste de leur étendue, les travées sont loin d'être saines : les cellules hépatiques perdent leur état granuleux habituel, pour prendre parfois très loin dans le lobule, près de la veine sus-hépatique même, une structure réticulée.

Au bout d'un mois, presque toutes les travées hépatiques s'ordonnent en pseudo-canalicules. Au bout de deux mois et demi, la transformation du foie est complète : on a, sous les yeux, des coupes d'une glande tubulée parfaite. Toutes les cellules sont atrophiées. Quelques-unes, isolées ou disposées en séries linéaires, ont un noyau petit, sombre, un protoplasma homogène, prenant vivement les colorants acides ; d'autres sont creusées de vacuoles où l'acide osmique fait apparaître de grosses gouttes de graisse.

Dans ces cas, le foie diminue de volume, il est jaune pâle. Sa surface extérieure, chagrinée, présente de nombreux sillons en coups d'ongle ; à la coupe, le parenchyme est dur, résistant, le tissu conjonctif est devenu abondant. En sacrifiant les animaux à des intervalles de temps plus ou moins éloignés, il est facile de constater que son apparition est relativement tardive. On le trouve d'abord au niveau des espaces portes : c'est en ce point que naissent les foyers de nécrose, c'est également là que l'on trouve, vers le quinzième jour, des espaces clairs comparables, à un faible grossissement, à des foyers de nécrose n'ayant que faiblement subi l'effet de la rétention biliaire. Nous avons vu que les cellules hépatiques

diminuent très rapidement de volume ; à la suite de ces altérations, le tissu conjonctif s'accroît et gagne de la veine porte à la veine sus-hépatique en dessinant des alvéoles aux travées atrophiées. Vers la sixième ou huitième semaine, il est très régulièrement disposé, le long des capillaires intra-lobulaires, là où existe normalement un tissu de même nature, sans que nulle part on puisse constater d'épaississement insulaire du tissu de sclérose. On ne trouve pas plus de tissu fibreux au niveau du canal biliaire que dans le lobule ou autour de la veine sus-hépatique. L'atrophie de la glande est totale, le tissu fibreux est partout. Il est dès lors difficile, d'après toute l'étude que nous avons faite des altérations de la cellule hépatique, de parler de cirrhose biliaire. Comme le dit M. Brault à propos des scléroses du foie : « le fait saillant, c'est l'atrophie de la glande, la compression par le tissu conjonctif ne s'exerce nulle part ».

A cet égard, il y a analogie complète entre les altérations qui succèdent dans le foie à la ligature du canal cholédoque et celles que l'on trouve dans les autres glandes après ligature de leur canal excréteur. On connaît l'atrophie rapide du rein qui succède à la ligature des uretères. Pour le testicule, Brissaud a montré qu'à la suite de la ligature du canal déférent, les tubes séminifères présentent une structure identique à celle qu'ils possèdent chez les animaux qui ne sont pas encore arrivés à l'état adulte : le testicule est ramené à l'état d'adolescence. Les tubes sémi-

nifères d'abord dilatés reviennent sur eux-mêmes, tandis que dans les espaces qui les séparent, on trouve vers la quatrième semaine des agglomérations assez considérables de cellules plasmatiques adossées à des travées conjonctives plus épaisses qu'à l'ordinaire. Du côté de l'épididyme, la ligature est suivie « d'une épididymite parenchymateuse suivie à échéance variable d'une épididymite interstitielle ». Des faits semblables se passent du côté des glandes salivaires et même du côté de la thyroïde. A la suite de l'hyperthyroïdation provoquée chez le chien par Gilbert Ballet et Enriquez, les éléments sécréteurs n'ont pas tardé à s'atrophier. Dans le goître exophtalmique, ils sont, dit Renaut, remplacés par des ilots de cellules lymphatiques occupant toute l'étendue des lobules transformés et, en fin de compte, par du tissu conjonctif si la survie se poursuit pendant un temps suffisant.

D'après ces données, on conçoit qu'il ne soit pas nécessaire de faire appel à l'action du tissu conjonctif, ni dans un autre ordre d'idée à l'anatomie comparée, pour expliquer l'aspect de glande tubulée que prend le foie. Ce fait se comprend de lui-même si on fait intervenir en première ligne l'atrophie de la cellule hépatique. Comme le dit Gouget, avec Ackermann, Hartung et Grandmaison, qu'il cite, le développement du tissu conjonctif n'est qu'un processus de réparation, la cellule hépatique nécrosée laisse un vide que vient combler ce tissu.

Au point de vue fonctionnel, la cellule hépatique

perd à peu près toute valeur. Ce qui le prouve, c'est en première ligne la disparition du glycogène. Wickham Legg ne pouvait retrouver de sucre dans l'urine d'un chat piqué au quatrième ventricule quand, au préalable, il avait lié le cholédoque. D'après le même auteur, à l'état normal, le foie du cochon d'Inde contient 0gr, 350 de glycogène. Quatre heures après la ligature, il n'en contient plus que 0gr,113, après 4 h. 50, 0gr,086. La sécrétion du sucre diminue lorsqu'il y a ictère. Avec la jaunisse, Fürbringer a vu le sucre diminuer dans les urines diabétiques. Dastre et Arthus, par la méthode de l'ictère par rétention partielle, ont également constaté la diminution de sucre dans la portion du foie dépendant du canal lié. Lœper et Esmonet ont montré que les coupes du foie d'un chien en rétention biliaire ne se coloraient pas en brun foncé en présence de la gomme iodée. D'autre part, les principes chimiques de la bile perdent également de leur poids et de leur qualité. La bile de certains foies dégénérés devient incolore. D'après Ritter, Hanot et A. Robin, la matière colorante, dans ce cas, fait entièrement défaut, mais les sels biliaires persistent et donnent la réaction classique. S'il y a obstacle au cours de la bile, celle-ci perd une forte proportion de ses sels biliaires, tandis que les glandes muqueuses continuent à sécréter. Frerichs, dans un cas d'oblitération du cholédoque par un cancer du pancréas, trouva, dans les voies biliaires, un liquide transparent, muqueux et alcalin, n'ayant ni la réaction de Gmelin, ni celle de Pettenkofer. Vaughan Harley

a reconnu qu'après la ligature du cholédoque, la bile s'appauvrit en pigments et en acides biliaires tandis qu'elle gagne en mucine et surtout en cholestérine. La disparition des principes de la bile n'est pas sans rapport avec l'abolition de la fonction glycogénique du foie. Quelques auteurs soutiennent que l'acide cholalique est le produit d'une action de la cellule hépatique sur le glycogène en présence du sang. Si, à l'exemple de Kallmeyer, Anthen, Klein, on met en contact des cellules hépatiques intactes ou broyées, du glycogène et des albumines du sang il se forme des acides biliaires. De plus, Noël Paton a montré que la diminution du glycogène du foie était accompagnée d'une diminution dans l'excrétion de l'urée.

Même importance du glycogène dans la fonction martiale du foie. Au cours de destructions globulaires, expérimentales, nous avons observé une hyperproduction de glycogène dans le foie. Nattan Larrier, ayant injecté des globules rouges dans la cavité péritonéale d'un cobaye, a fait la même observation. Enfin, depuis les travaux de Schiff et Bouchard on sait que le foie joue un rôle antitoxique extrêmement important. G.-H. Roger a constaté que le pouvoir antitoxique de cette glande est en rapport direct avec son pouvoir glycogénique. La recherche du glycogène s'impose donc lorsqu'on veut juger de la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique. « Elle donne la mesure de la résistance opposée par les cellules du foie à des causes permanentes de la destruction. » (Brault.)

Rien d'étonnant donc à ce que les altérations que détermine la ligature du cholédoque dans le foie s'accompagnent de modifications profondes dans la composition du sang et la structure de la moelle osseuse et de la rate.

### Réactions du sang

Voici les résultats de l'étude hématologique que nous avons faite à ces différents points de vue chez nos douze animaux opérés.

Exp. I. — Cobaye de 325 grammes.
Avant l'opération :
R = 4.500.000 ; bl = 4.000 ; H = 13. Polynucléaires = 40.
Mono = 60.
Matzellen = 2.
Dans la journée qui suit l'opération :
R = 4.000.080 ; H = 10 ; bl = 6.000. Polynucléaires = 48.
Mono = 52.
Matzellen = 2.

Exp. II. — Cobaye de 425 grammes.
Même résultat.

Exp. III. — Cobaye de 450 grammes, avant l'opération :
R = 5.000.000 ; bl = 6.000. Polynucléaires = 55.
Mono = 45.
Matzellen = 3.
Quatre heures après l'opération :
R = 4.400.000 ; bl = 7.000 ; H = 11. Matzellen = 3.
Le lendemain :
R = 4.800.000 ; bl = 10.000 ; H = 11.

3e jour :

R = 5.200.000 ; bl = 12.000 ; H = 13.

Une semaine après :

R = 4.800.000 ; bl = 12.000 ; H = 10.

Polynucléaires = 62.

Mono = 48.

Matzellen = 5.

Résultat à peu près identique les jours suivants. L'animal est sacrifié au bout de trois semaines.

Examen anatomique.

Le foie est légèrement décoloré par place. Le tissu de sclérose commence à apparaître. La rate pèse 1 gr. 50.

Sur empreinte, on voit une grande quantité de macrophages, quelques hématies nucléées. Sur la coupe, le corpuscule de Malpighi est diminué d'étendue. Ses sinus sont bourrés de grands macrophages contenant dans leur protoplasma, des tingibles Kœrpers et surtout de débris de globules rouges. Le pigment ferrugineux est abondant.

La moelle osseuse est rouge, rouge, riche en myélocytes et en hématies nucléées.

Exp. IV. — Cobaye pesant 480 grammes.

Avant l'opération :

R = 5.200.000 ; bl = 7.000 ; H = 14. Polynucléaires — 53.
Mono = 47.
Matzellen = 2

Après l'opération :

R = 4.700.000 ; bl = 12.000 ; H = 10.

Les jours suivants :

R = 5.400.000 ; bl = 18.000. Polynucléaires = 64.
Mono = 36.
Matzellen = 7.
H = = 11.

Le 16e jour, à nouveau, on constate la diminution des R :

R = 4.500.000 ; H = 10

Au bout d'un mois :

R = 3.400.000 ; H = 8.

L'animal meurt cinq semaines après l'opération.

Le foie est décoloré ; on y voit un grand nombre de pseudo-canalicules biliaires.

La rate pèse 1 gr. 86.

Sur empreinte, on voit, comme dans le cas précédent, des macrophages et quelques hématies nucléées. La plupart des hématies sont chromatophiles. Sur la coupe, les sinus élargis sont extraordinairement bourrés de macrophages, contenant dans leur intérieur des hématies en grand nombre, plus rarement des globules blancs.

Exp. V. — Cobaye pesant 625 grammes.

Le résultat des numérations est calqué sur le cas précédent. Vers la troisième semaine, apparaît l'aglobulie.

Trois jours avant sa mort, on compte :

R = 280.000 ; bl = 13.900 ; H = 6. Polynucléaires = 55.
Mono = 45.
Matzellen = 3.

L'animal meurt 69 jours après la ligature.

Le foie est petit, complètement décoloré. Il est complètement transformé en glande pseudo-tubulée. La rate pèse deux grammes.

Elle est ferme. Sur empreinte, on note quelques macrophages et un très grand nombre d'hématies nucléées, prenant assez mal la couleur orange. Sur la coupe, les sinus contiennent quelques macrophages, quelques globules rouges, surtout des hématies nucléées. Dans les cordons de Billroth, on trouve une grande quantité de grands mononucléaires basophiles, identifiables aux myélocytes basophiles. La rate est en état de réaction myéloïde complète.

Les autres expériences VI, VII, VIII, IX ne nous apprennent rien de nouveau. Le Cobaye fait difficilement de l'Ictère ;

même dans la bile pure, la réaction de Gmelin est faible, celle de Pettenkofer pas très nette. Il n'en est pas de même chez le lapin ;

Exp. X. — Lapin. 2 kil. 200.

Avant l'opération ;

R = 5.000.000 ; bl = 6.000 ; H = 5.

Après l'opération :

R = 4.200.000 ; bl = 9.000 ; H = 11.

Réaction des sels biliaires positive dans le sérum et les urines.

Le lendemain :

R = 4.000.000 ; bl = 9.000 ; H = 10.

Réaction très belle des sels biliaires.

L'anémie persiste. L'animal meurt quatre jours après l'opération. La rate pèse 2 grammes.

Exp. XI. — Lapin, 3 kilogrammes.

L'animal est sacrifié trois jours après. La rate pèse 3 grammes.

Exp. XII. — Lapin, 2 kil. 700.

Au 12e jour, nous constatons l'absence des sels biliaires dans les urines. La rate pèse 1 gramme.

Les examens du sang pratiqués chez ces animaux nous montrent donc que la ligature du cholédoque provoque une anémie d'allure très spéciale.

Verbitzki n'a pas constaté d'altérations du sang chez cinq chiens opérés pendant les trois premières semaines. L'anémie, d'après lui, n'apparaît qu'à la fin du premier mois et il signale ce fait en apparence paradoxal que celle-ci ne se manifeste que lorsque la sécrétion biliaire devrait être arrêtée par suite des

lésions de la glande hépatique. Il conclut en supposant qu'il y aurait alors altération du système hématopoiétique! Doyon, Dupont, Paviot ont vu, au bout d'un mois, chez le chien, le nombre des globules rouges diminuer de moitié et le taux de l'hémoglobine tomber bien au-dessous de la normale.

Cependant, lorsqu'on répète suffisamment les examens hématologiques, on constate ordinairement, dans les premiers temps, une perte en globules rouges qui peut atteindre près d'un demi-million avec diminution absolue du taux de l'hémoglobine. Bientôt après la « crise normoblastique (Dominici), le chiffre des hématies remonte à la normale, qu'il dépasse parfois, pour baisser à nouveau d'une façon continue à partir du quinzième jour. Peu à peu l'anémie s'aggrave et, quand l'animal meurt, on trouve deux millions environ de globules rouges, une forte diminution du taux de l'hémoglobine et de la poikilocytose.

Ces conclusions sont conformes à celles de Mackay. D'après cet auteur, les lapins opérés, présentent au début avec une tuméfaction de la rate une diminution du nombre des globules rouges avec hémoglobinurie, plus tard une ascension dans le chiffre des hématies.

En même temps, il y a hyperleucocytose. Il s'agit ici d'une polynucléose neutrophile qui tardivement laisse la place à la mononucléose. Le nombre des matzellen n'est pas diminué ; parfois même, il nous a paru dépasser la normale.

Cette réaction est en rapport avec l'état de la moelle osseuse. Dès le début en effet, il y a hyperproduction de myélocytes et de cellules rouges comme d'ailleurs dans beaucoup d'infections et d'intoxications.

Par contre, les coupes de la rate donnent des figures très particulières.

### Réactions de la rate

Dans les premiers jours, la rate est tuméfiée; elle semble exagérer de très bonne heure son pouvoir hémolytique. Les sinus, les cordons de Billroth sont envahis par d'innombrables macrophages atteignant parfois des dimensions énormes. Leur protoplasma contient bien quelques polynucléaires, et des tingibles Körpers, mais il est surtout riche en débris de globules rouges et en blocs de pigment ferrugineux présentant une réaction positive vis-à-vis du sulfhydrate d'ammoniaque et du ferrocyanure de potassium chlorhydrique. Les cellules de corpuscule de Malpighi prolifèrent sous forme de grands monucléaires basophiles. A ce stade, l'augmentation du volume de la rate s'explique par la mutiplicité de ses grandes cellules à fonction hémolytique et le très grand nombre de globules rouges plus ou moins altérés qui envahissent les sinus.

Plus tard, la rate est moins grosse; elle est moins riche en éléments cellulaires, on n'y trouve plus de pigment. Le fer dérivé de l'hémoglobine est vraisemblablement passé dans la circulation générale. Ainsi

que le remarque Auguste Pi Suner l'hémolyse physiologique se fait dans la rate. Lorsque le foie est intact et la fonction hémolytique de la rate est exaltée il se produit de la bile en excès.

Si dans les mêmes circonstances le foie est insuffisant, alors apparaissent l'hémoglobinurie, l'hématoporphynurie, l'urobilinurie. Ainsi s'explique l'hémoglobinurie observée par Felz et Ritter, Mackay au cours de la ligature du cholédoque, et la pauvreté des organes hématopoiétiques en fer. La rate, cependant, continue à détruire les globules rouges. Vers la fin du premier mois, les sinus élargis sont envahis par un grand nombre d'hématies, et telle était chez deux de nos animaux l'intensité de la réaction hématophagique que cela pouvait suggérer l'idée d'un rôle de suppléance, incomplète d'ailleurs, exercé par la rate vis-à-vis du foie, celui-ci n'ayant plus d'action sur le globule rouge.

Tardivement enfin, la rate augmente à nouveau de volume ; il y a réaction myéloïde très accentuée. Mais, alors que les myélocytes ne sont représentés que par quelques grands mononucléaires basophiles identifiés par Dominici aux myélocytes basophiles, les cellules rouges abondent et font pour ainsi dire tous les frais de la réaction. Mais il y a lieu de remarquer que les normoblastes sont, en grande majorité, polychromatophiles. C'est qu'en effet, s'il y a ici production d'hématies, ces hématies sont imparfaites. Talquist a montré que la régénération du sang ne se faisait bien que si le fer se déposait en quantité suffi-

sante dans les organes ; en cas d'hémoglobinhémie et d'hémoglobinurie, le corps se privant d'emblée d'une grande quantité de matériel utile, la réparation du sang se fait plus lentement ; en outre, le chiffre des corpuscules globulaires remonte au taux normal avant que les globules ne recouvrent leur teneur en hémoglobine.

Ces différents aspects de la rate paraissent dépendre des lésions hépatiques. Dans les premiers temps de la ligature, la bile privée de ses voies d'excrétion normale, altère les cellules glandulaires, dilate les capillicules biliaires et passe dans les vaisseaux à travers leur paroi endothéliale. Suivant la remarque de Cl. Bernard, la cellule hépatique a deux pôles, l'un biliaire, l'autre glycogénique, la ligature du cholédoque modifie cette orientation et les produits de sécrétion cellulaire émigrent vers la veine sus-hépatique. C'est en effet au centre du lobule qu'apparaît plus nettement la surcharge pigmentaire (1). La bile passe dans le sang et détruit les globules rouges. C'est à la rétention des acides biliaires que Mackay et Foa attribuent la tuméfaction de la rate dans les premiers jours de l'expérience. C'est à notre avis ce qui peut expliquer les réactions si nettement hémolytiques de la rate au début de l'expérience.

Plus tard, le foie devenant insuffisant, la rate, les organes hématapoiétiques produisent en abondance des cellules rouges nucléées, les mêmes phénomènes

(1) Afanassief, Géraudel.

se passent dans les infections et aussi dans les intoxications. Au cours de l'immunisation contre l'intoxication diphtérique, Roger et Josué avaient signalé la multiplication intense des cellules rouges dans la moelle osseuse. Et l'on sait que, pour Dominici, la réaction normoblastique est la réaction de défense d'un organisme contre les agents infectieux; la ligature du cholédoque détermine des effets analogues dans le cas d'une auto-intoxication d'origine hépatique.

L'hémolyse par les sels biliaires et la toxémie hépatogène seraient donc les deux facteurs capables de provoquer la splénomégalie consécutive à la ligature du cholédoque. Toutefois, ces causes peuvent n'être pas les seules à considérer dans cette opération.

L'infection, par exemple, a pu intervenir. Nous n'avons pu trouver de germes dans les voies biliaires de nos animaux opérés ; mais cela ne veut assurément pas dire qu'ils n'y aient pas existé.

D'autre part, la ligature du cholédoque est une opération dont les conséquences doivent être extrêmement complexes. L'interprétation que nous avons donnée de nos résultats demandait à être contrôlée.

Dans cet esprit, nous avons cherché à réaliser l'insuffisance hépatique par la ligature de l'artère hépatique, de manière à obtenir des nécroses aseptiques du foie, et l'intoxication biliaire par l'injection dans les veines de bile et de taurocholate de soude en solutions préalablement stérilisées.

Nous avons cherché par ces moyens à isoler les

deux facteurs de la splénomégalie dans la ligature du cholédoque.

### B. Ligature de l'artère hépatique

*Hypersplénie consécutive à la destruction étendue du parenchyme hépatique*

La ligature de l'artère du foie supprime, suivant les cas, tout ou partie du parenchyme hépatique. Les auteurs qui l'ont pratiquée avant nous ont, en effet, constaté que la ligature de l'artère avant sa collatérale gastro-éplipoïque droite, était suivie de la nécrose totale du foie et qu'elle restait à peu près sans effet lorsqu'elle était faite après cette branche importante. Dans ce dernier cas, la circulation supplémentaire du foie paraît suffisante et assure à l'animal une survie prolongée.

Notre collègue Mercadé a bien voulu lier pour nous l'artère hépatique de cinq lapins.

Un de ces lapins n'a présenté aucune lésion.

Deux autres, sacrifiés au bout de dix jours, offraient dans leur foie des foyers de nécrose d'étendue variable. Ces foyers blanchâtres, à contours polycycliques se trouvaient en général à la surface du foie où ils étaient marqués par une dépression. Sur la coupe, leur topographie était difficile à mettre en évidence. Leur centre en effet ne comprenait guère qu'un tissu amorphe au milieu duquel il était impossible de distinguer les veines porte et sus-hépatique, A la périphérie, l'ischémie artérielle ayant moins fait sentir ses effets, probablement en raison des anas-

tomoses capillaires, la coupe montre des zones cellulaires saines bordées d'une bande plus ou moins large de tissu altéré, laissant apercevoir les lacunes vasculaires de l'espace porte. La gomme iodée nous a été d'un grand secours pour apprécier la valeur des cellules hépatiques appartenant aux territoires malades. Au centre, le glycogène a disparu, à la périphérie on en trouve en petite quantité autour des veines sus-hépatiques. Ce dernier fait n'est pas sans quelque importance. Depuis longtemps, en effet, les anatomistes ont noté l'insuffisance apparente de l'irrigation artérielle du foie. L'artère hépatique envoie des branches importantes aux ramuscules biliaires, à peu près nulles au lobule. Cependant, suivant l'expression de Renaut, le centre du lobule est à l'aire de pleine circulation lobulaire. « C'est là que la vie par le sang est la plus active. » Ainsi que le remarque cet auteur on en acquiert la preuve en considérant ce qui se passe dans la transformation graisseuse des travées hépatiques: chez les phtisiques où cette transformation traduit la langueur des actes nutritifs au sein des tissus, c'est la marge du lobule qui devient graisseuse. C'est, au contraire, le centre qui se charge de graisse quand celle-ci se produit en vertu d'un processus actif comme il arrive chez les femelles des mammifères au début de la lactation. Les conditions de nutrition et d'oxydation du foie paraissent extrêmement complexes. En effet, c'est un organe à double circulation et il ne faut pas oublier son extrême richesse en ferments dont

l'action ne nécessite probablement qu'une assez faible quantité d'oxygène libre.

Il est possible que la zone sus-hépatique subisse moins que la marge du lobule les conséquences du rétrécissement de l'artère hépatique, et ainsi peut s'expliquer la persistance du glycogène autour de la veine centrale du lobule, à la périphérie des foyers de nécrose.

Dans le reste de son étendue, le foie, resté intact, est riche en glycogène et paraît devoir suffire à ses nombreuses fonctions. Aussi la rate de ces animaux est-elle saine. Ses dimensions, son poids sont normaux. Histologiquement elle présente tous les caractères d'un organe au repos.

Tout autres sont les conclusions qui sont à tirer de nos dernières expériences. Les deux lapins restants sont morts dans les trois jours qui ont suivi l'opération. Leur foie complètement nécrosé n'a pu être étudié histologiquement.

La rate bien conservée était tuméfiée. Elle pesait chez l'un 1 gr. 80, 2 gr. 60 chez l'autre. L'une et l'autre avaient même aspect sur la coupe; l'étude histologique permet de noter une assez forte hyperhémie de l'organe, les sinus étaient pleins de sang, mais il était néanmoins facile de constater la présence dans la pulpe d'un apport assez considérable de globules blancs plus ou moins altérés et l'apparition d'un grand nombre de macrophages contenant dans leur protoplasma des globules rouges, des leucocytes, et des cristaux acidulés. Les corpuscules de

Malpighi sont élargis, les centres clairs en activité. Sur décalque, on note un assez grand nombre de cellules rouges et de myélocytes.

Ces expériences viennent donc appuyer les conclusions que nous avions tirées de l'étude de la rate dans l'insuffisance hépatique créée par la ligature du cholédoque. Après ligature de l'artère hépatique nous voyons que, le foie étant indemne ou peu atteint, la rate reste normale et qu'au contraire, le foie étant totalement nécrosé, elle se tuméfie et entre en activité. Dans ce cas, l'hématolyse reste au second plan; il se passe surtout des phénomènes de congestion active et de reviviscence myéloïde de l'organe, c'est-à-dire des réactions analogues à celles qui se produisent au cours des intoxications et des infections n'ayant pas une action immédiate sur le globule rouge. Il y a une opposition très nette entre ces faits et les résultats que va nous donner l'étude de l'intoxication biliaire expérimentale.

### C. Intoxication biliaire

*Injections de bile, de sels biliaires. Réactions du sang et ces organes hématopoiétiques. Rapports entre ces réactions et l'augmentation de résistance globulaire provoquée par les injections de produits biliaires.*

Nous avons cherché à réaliser cette intoxication par l'injection au lapin de bile de bœuf et de solutions de taurocholate de soude, sel hémolytique

par excellence qui, comme on le sait, est jeté dans la circulation générale au cours des ictères. Cette étude nous a conduit à étudier le mécanisme de l'immunisation de l'organisme animal contre l'action globulicide du taurocholate de soude ; nous pensons en effet que l'hyperactivité des organes hématopoiétiques que l'on observe dans l'intoxication biliaire macroscopiquement révélée par l'état fœtal de la moelle osseuse et la tuméfaction de la rate, est intimement liée à ce phénomène.

Vaquez et Ribierre avec Chanel, Von Limbeck, Maragliano, Viola et Veyrassat ont noté, dans une série d'ictères, une augmentation plus ou moins considérable de la résistance des globules rouges à l'action hémolysante de l'eau distillée. Même constatation a été faite par MM. Widal et Ravaut dans l'ictère cholurique. L'interprétation de ce fait est évidemment compliquée. D'après Chanel, l'ictère agirait en empêchant la formation de globules jeunes peu résistants et en détruisant les globules les moins résistants. Cette théorie est en opposition avec les observations de Ribierre. Les numérations faites par cet auteur lui ont montré que si, au début de quelques ictères, il y a une importante destruction de globules rouges, la courbe ne tarde pas à se redresser et que le chiffre absolu des globules remonte en même temps que leur résistance augmente encore. Pour Ribierre, dans dans ces cas, « l'organisme fabrique et met en circulation des globules plus résistants. »

Pour connaître la nature de cette résistance, Ribierre

a injecté de la bile et des sels biliaires à des animaux. N'ayant pas obtenu, comme Viola et Tarugi, de résultat positif avec la bile, il a eu recours au taurocholate de soude et, après avoir pratiqué dans le péritoine d'un lapin trois injections successives de 2 cgr. 1/2, 5 cgr. et 10 cgr. de TC et dans le tissu cellulaire sous-cutané, puis dans le péritoine d'un chien quatre injections de 6 cgr., 10 cgr., 5 cgr. et 8 cgr. de TC, il a trouvé une augmentation de la résistance des globules rouges de ces animaux faible vis-à-vis du TC, très forte vis-à-vis de l'eau distillée. Il est donc « surtout arrivé à immuniser les animaux contre l'action hémolysante de l'eau distillée. »

Ruffer et Crendiropoulo ont au contraire cherché à immuniser des animaux contre la bile de bœuf. D'après eux, le sérum d'un lapin soumis à des injections intra-veineuses ou hypodermiques de cette bile, n'hémolyse pas les globules rouges du bœuf ni du lapin, si on le mélange avec une quantité égale de bile il retarde l'hémolyse de 5 à 10 heures et, si la proportion de sérum est plus forte, l'hémolyse n'a pas lieu. Ils appellent hémososique ce sérum qui contiendrait une substance protectrice, l'hémososine. Le sérum d'un animal traité par les extraits éthérés ou alcooliques de bile devient hémososique; il devient moins actif avec l'extrait aqueux.

Nous avons, avec M. Rist, poussé plus loin ces recherches; et menant parallèlement l'étude du sang, des organes hématopoiétiques et des propriétés nouvelles du sérum de nos animaux en expérience nous

avons cherché à établir le mécanisme de l'immunité acquise par nos sujets vis-à-vis de la bile et du taurocholate de soude.

### Injections de bile

Nous nous sommes servi de bile fraîche provenant de l'abattoir et stérilisée par quatre passages à la chaleur d'une étuve réglée à 58°. L'ensemencement négatif de cette bile nous a prouvé que nous avions en main un liquide bien stérile.

Exp. I. — Lapin de deux kilos.

Injection dans la cavité pleurale de 5 cc. de bile de bœuf stérile. Trois heures après l'expérience, le chiffre des hématies tombe de 5.000.000 à 4.400.000, les leucocytes de 6.000 à 4.000.

Le lendemain :

R = 4.500.000 ; bl = 12.000 ; H = 10.

L'animal meurt dans la nuit. La rate est grosse, elle pèse deux grammes, elle est bourrée de macrophages.

Exp. II. — Lapin 2 k. 750.

Injection dans le péritoine de 2 cc. de bile de bœuf stérile.

R = 4.800.000 ; bl = 5.000 ; H = 12.

Le lendemain, nouvelle injection de 3 cc.

R = 4.400.000 ; bl = 10.000 ; H = 10.

Deux jours après, injection de 3 cc. L'animal meurt dans la nuit.

Exp. III. — Lapin 2 k. 600.

Injection dans le péritoine de 4 cc. de bile stérile.

Chute du nombre des hématies et de l'hémoglobine.

L'animal survit mais est très affecté. Il meurt rapidement après une nouvelle injection de 5 cc. Tuméfaction de la rate.

Nous voyons donc que les injections de bile aseptique déterminent chez le lapin une diminution du chiffre des hématies, de l'hémoglobine et une assez forte hyperleucocytose déjà signalée par Achard et Lœper. La rate est constamment augmentée de volume. Elle est riche en macrophages et en pigment ferrique.

La bile dont nous nous sommes servi est très toxique pour le lapin. Aussi, les animaux sont-ils morts de très bonne heure. Mais ces expériences montrent que la bile à elle seule peut créer une forte anémie et une hypersplénie comparables à ce qui se passe dans les premières périodes de la ligature du cholédoque.

Le taurocholate de soude est, au contraire, mieux supporté, et son emploi a paru nous donner des résultats plus satisfaisants et plus complets.

### Injections de solutions de taurocholate de soude

Avec M. Rist, nous avons pratiqué dans les veines d'un certain nombre de lapins des injections de taurocholate de soude en solution saline afin d'étudier :

D'une part les réactions hématiques de ces lapins au cours de l'hémolyse due à ce sel.

D'autre part, la résistance globulaire des animaux traités vis-à-vis du TC.

#### *Réactions du sang et des organes hématopoiétiques du lapin aux injections du TC*

Les sels biliaires, avons-nous vu, sont hémolytiques *in vitro* même en solution saline à 8/1000.

Ils le sont aussi *in vivo*. C'est ce qu'avaient déjà constaté Felz et Ritter, Leyden. Dans les veines de l'oreille, nous avons, chez le même animal, fait des injections de concentration progressivement croissante de TC, malgré les difficultés inhérentes à l'emploi de ces solutions. Comme les injections de bile, le TC détermine des œdèmes, des phlébites, des gangrènes.

Cependant, les animaux traités avec précaution n'ont que des réactions locales insignifiantes et finissent, même avec de fortes doses, par n'avoir que des œdèmes médiocres et très passagers. De la technique opératoire dépend en partie la formule sanguine. Un lapin atteint de gangrène de l'oreille présente une hyperleucocytose pouvant atteindre le chiffre de 18 à 20.000 bl. Au contraire, un lapin bien traité a une hyperleucocytose qui ne dépasse pas 9 à 12.000 bl. Il y a, entre les deux cas, un écart assez considérable. Aussi ne tenons-nous compte, dans les expériences suivantes, que des animaux n'ayant présenté aucune altération appréciable de l'oreille.

Exp. I. — Lapin albinos de 3 kilos.

Avant l'injection :

R = 4.900.000 ; bl = 6.000 ; H = 14. Polynucléaires = 50.
Mono = 48.
Matzellen = 2.

Il reçoit dans la veine marginale de l'oreille, 0,02 cgs de TC. Deux heures après :

R = 4.000.000 ; bl = 4.000 ; H = 10. Sérum teinté.
Polyn. = 30.

Mono. = 70.
Matzellen = 3.
Le lendemain :
R = 4,400.000 ; bl = 8.000 ; H = 10.
Chromophilie marquée.
Polyn. = 57.
Mono. = 43.
Matzellen = 3.
Deux jours après :
R = 4.650.000 ; bl = 9.000 ; H = 11.
Chromophilie.
3e jour :
R = 4.950.000 ; bl = 9.000 ; H = 11.
4e jour :
R = 5.000.000 ; bl = 8.000 ; H = 13.
Polyn. = 60.
Mono. = 40.
Matzellen = 4.

Peu à peu, la formule sanguine revient à la normale.
Le nombre des globules rouges est même augmenté.

Exp. II. — Série d'injections.
Lapin 2 k. 800, reçoit tout d'abord 0,02 cgr. TC.
Quatre jours après :
R = 4.800.000 ; bl = 9.000 ; H = 11.
Polyn. = 58.
Mono. = 42.
Matzellen = 4.
Injection de 0,05 cgr :
R = 4.000.000 ; bl = 8.800 ; H = 9.
5 jours après :
R = 4.700.000 ; bl = 10.000 ; H = 10.
Polyn. = 62.
Mono. = 48.
Matzellen = 5.

Injection de 0,08 cgr. :
R = 4.300.000 : bl = 10.100 ; H = 9.
Poly. = 58.
Mono. = 42.
Matzellen = 5.
Sept jours après, injection de 0,16 cgr.
R = 4.800.000 ; bl = 11.000 ; H = 11.
Poly. = 60.
Mono = 40.
Matzellen = 4.
Hématies nucléées = 6.

L'animal est en bon état. Comme au premier jour, il pèse 2 k. 8. En prenant du sang dans le cœur, on détermine un hémo-péricarde, l'animal meurt en quelques minutes.

On est frappé, à l'autopsie, du volume de la rate, qui pèse 5 gr. 50. Le foie est normal. La moelle des os longs est rosée.

Sur empreinte de rate, on constate un grand nombre de macrophages, quelques hématies nucléées, des myélocytes.

Exp. III. — Albinos de 2 k. 650.

Les injections sont suivies d'une réaction sanguine, analogue à la précédente. Il y a augmentation évidente de Matzellen.

Avant :
Polynucléaires = 50.
Mono = 50.
Matzellen = 4.

| | | |
|---|---|---|
| Injection de 0.02 centigrammes. | Polynucléaires | = 55. |
| | Mono | = 45. |
| | Matzellen | = 5. |
| Injection de 0.05 centigrammes. | Polynucléaires | = 54. |
| | Mono | = 46. |
| | Matzellen | = 7. |

Injection de 0.08 centigrammes. Polynucléaires = 60.
Mono = 40.
Matzellen = 6.

L'expérience a duré trois semaines. L'animal est trouvé mort, à moitié dévoré par les rats.

La rate est grosse, et pèse 4 grammes. Mais elle est noire. Sur empreinte, les noyaux se colorent mal. On trouve des hématies très pauvres en hémoglobine. Sur la coupe, le corpuscule de Malpighi émerge au milieu d'une nappe diffuse d'hématies mal colorées. Ces caractères paraissent dûs à l'agonie prolongée de l'animal et à l'autopsie tardive.

Exp. IV. — Lapin de 3 kilogrammes.

L'étude du sang confirme les numérations précédentes. Il reçoit en tout 25 centigrammes.

A l'autopsie, la rate tuméfiée pèse 3 gr. 80. Elle a les mêmes caractères histologiques que dans l'Exp. II.

La moelle osseuse est rosée, fibreuse. Par place, il y a des îlots de myélocytes. Or, malgré cette réaction myéloïde faible, il y a réaction atténuée de la rate, réaction constituée par la présence de myélocytes et d'hématies nucléées.

Exp. V. — Lapin de 2 kil. 035.

Avant l'injection :

R = 5.400.000 ; bl = 6.000 ; H = 14. Polynucléaires = 52.
Mono = 46.
Matzellen = 2.

Injection de 2 centigrammes :

R = 4.020.000 ; bl = 7.600 ; H = 10. Chromophilie.

Injection de 5 puis de 10 centigrammes :

R = 4.800.000 ; bl = 10.200 ; H = 11. Chromophilie.

Injection de 20 centigrammes :

R = 5.000.000 ; bl = 11.000 ; H = 12. Polynucléaires = 60.
Matzellen = 4.
Eos = 1.
Mono = 35.
h. Nucléées = 5.

Injection de 30 centigrammes. Chromophilie légère.

R = 4.960.000 ; bl = 12.400 ; H = 13. Polynucléaires = 62.
Matzellen = 5.
Mono = 33.

Injection de 10 puis de 40 centigrammes :

R = 5.000.000 ; bl = 7.800 ; H = 13.

Injection de 50 centigrammes :

R = 5.400.000 ; bl = 8.000 ; H = 13. Polynucléaires = 68.
Mono = 32.

Nous notons ici l'apparition des hématies nucléées, et à la suite des injections répétées, une formule hématique à peu près fixe. A l'autopsie, la rate pèse 3 grammes. Elle reste donc grosse, malgré la fixité de la formule. Mais, elle est moins grosse que dans certaines expériences précédentes, parce que, d'après les examens hématologiques, il s'est fait une plus faible destruction globulaire.

Exp. VI. — Lapin de 2 kil. 600. Série d'injections :
La rate pèse 7 grammes.

Exp. — VI, VII, VIII confirmatives.

Exp. IX. — Lapin 2 kil. 8. La formule sanguine après que l'animal a reçu 20 centigrammes, indique une diminution dans le chiffre des globules rouges et n'a rien de très particulier. La rate est intéressante à étudier ; elle pèse 4 grammes. Sa coupe est sèche, grisâtre. Ici encore il y a réaction macrophagique. Mais les sinus sont larges, moins riches en cellules que ceux des rates précédentes. Les cordons de Billroth sont aplatis. Ils ont surtout pris l'éosine et constituent de grandes lames rosées sillonnant le parenchyme splénique. Les corpuscules de Malpighi sont petits. Les leucocytes y sont rares. Les lames endothéliales se rapprochent les unes des autres ; de là un aspect particulier des corpuscules qui apparaissent comme des points rosés jetés sur la coupe de la rate.

En résumé, les injections de TC modifient profondément la composition du sang et la structure des organes hématopoiétiques.

Il y a toujours, après les injections du début, diminution du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine. Chez l'animal traité par une série d'injections cette hypoglobulie est moins marquée. Nous avons même noté le relèvement du chiffre des hématies et parfois les numérations ont révélé une hyperglobulie. Il y a de l'hyperleucocytose, en général assez faible. Il y a surtout une Matzellen leucocytose. L'augmentation des cellules à grains métachromatiques est relative et absolue. Elle est à peu près constante lorsque l'animal n'a pas été infecté. Au bout d'un certain nombre d'injections, l'animal présente une poussée d'hématies nucléées, alors que l'anémie observée n'est pas plus grave qu'à la suite des premières injections, au contraire.

Cet état du sang reflète l'état des organes hématopoiétiques.

La moelle osseuse réagit de bonne heure ; elle est ordinairement rouge, pulpeuse ; sur la coupe, on y trouve des myélocytes granuleux, des hématies nucléées groupées en îlots, des mégacaryocytes en grand nombre.

La rate est toujours très grosse. Elle peut dépasser jusqu'à sept ou huit fois son volume normal. Lorsqu'on l'examine immédiatement après la mort, on voit que l'accroissement de son volume est dû à la prolifération intense de tous ses éléments cellulaires. Les

corpuscules de Malpighi sont riches en cellules présentant des figures de caryocinèse. Les cordons de Billroth sont larges, hypertrophiés, remplis de macrophages. Les sinus sont bourrés de ces cellules mono ou multinucléées qui contiennent, dans leur protoplasma des débris de leucocytes et d'hématies. Ce qui frappe surtout, c'est, dans certains cas, l'énorme quantité de pigments déposée dans la rate. Elle apparaît sous forme de blocs noirs irréguliers, distendant les sinus ; les globules rouges sont, pour beaucoup, en voie de destruction. Quelques-uns ne sont pas colorables par l'éosine orange ; ils apparaissent à l'état d'« ombres » (Schatten). Sur empreinte, on relève, à côté des leucocytes habituels, la présence de myélocytes basophiles ou granuleux et d'hématies nucléées. Il y a réaction myéloïde complète mais atténuée. Cette réaction est indépendante de la prolifération des cellules de la moelle osseuse. Tantôt en effet la moelle osseuse était fibreuse ou fibro-adipeuse, pauvre en myélocytes, tantôt elle était rouge, pulpeuse, en prolifération active. Dans tous les cas, la rate présentait la double réaction que nous avons signalée, et gardait ses caractères de rate hémolytique et rate myéloïde, l'intensité de la réaction macrophagique dépassant de beaucoup la poussée myéloïde.

L'état de la rate n'est pas toujours uniforme ; parfois la charpente de l'organe est envahie par des globules rouges déformés. La coupe représente une nappe uniforme d'hématies au milieu de laquelle émer-

gent quelques amas cellulaires dissociés représentant les restes des corpuscules de Malpighi.

Un tel aspect nous paraît dû à la lenteur de l'agonie de l'animal ; il n'est pas sans analogie avec celui que présentent bien des rates d'individus morts en état d'ictère grave. Enfin nous devons insister sur les caractères histologiques de la rate de l'expérience IX. Nous trouvons ici une assez faible réaction ; les lames endothéliales sont plus apparentes, comme épaissies. Les corpuscules de Malpighi sont petits, éclaircis, au lieu de la teinte foncée qu'ils prennent normalement après coloration par l'éosine-orange-bleu de toluidine ou hématéine, ils sont roses et paraissent formés d'une lame fibreuse. Cette rate a donc les caractères des rates séniles ou épuisées, si bien décrites par Pilliet.

Parfois enfin, malgré la disparition des phénomènes de destruction globulaire, la rate reste tuméfiée. Il y a, en effet, stimulation de l'hématopoièse ; les organes hématopoiétiques sont en état d'hyperfonctionnement.

Le fait que le lapin supporte bien les doses progressivement croissantes de TC, nous a incité à chercher si, *in vitro*, la résistance des hématies n'était pas augmentée vis-à-vis de ce sel, fait déjà prouvé par les examens du sang.

### *Résistance des hématies au TC chez les animaux traités*

On peut augmenter la résistance globulaire au TC

et faire supporter aux lapins une dose sûrement mortelle.

Un point que l'on peut admettre avec Leyden, Felz et Ritter est que la mort dans ces cas est bien due à l'action hémolytique du TC. Ceci paraît prouvé par l'état du liquide sanguin étudié immédiatement après la mort dans les vaisseaux, le cœur ou les poumons. On constate le laquage du sang ; le cœur dilaté, les poumons œdématiés contiennent un liquide rouge cerise. De plus, dans certains poumons, rarement d'ailleurs, on trouve des apoplexies créées par l'accumulation des stromas globulaires.

La dose mortelle est variable. Gouget, injectant dans les veines d'un lapin de 1900 grammes une faible dose de TC (1 cent. d'une solution au 1/10e), trouve cet animal mort le lendemain. Cela dépend beaucoup des échantillons fournis par le commerce et du sujet en expérience. Notre TC tuait dans les proportions suivantes :

I. — Lapin, 3 kil. Reçoit dans la veine de l'oreille 0.50 centigrammes. Mort avant la fin de l'injection.

II. — Lapin, 2 kil. 708. Reçoit 30 centigrammes de TC Même résultat.

III. — Lapin, 2 kil. 700. Reçoit 25 centigrammes. Mort immédiate.

IV. — Lapin, 2 kil. 330. Reçoit 20 centigrammes. Mort immédiate.

V. — Lapin, 2 kil. 200. Reçoit 20 centigrammes. Mort en deux minutes.

VI. — Lapin, 1900 grammes. Reçoit 18 centigrammes Mort immédiate.

Nous pouvons conclure que le chiffre de la dose mortelle se tient autour de 20 à 25 centigrammes.

En partant de doses faibles, progressivement croissantes, nous sommes parvenus à faire supporter au lapin, sans grande réaction morbide, 0,30, 0,35, 0,40, 0,50 centigrammes, soit le double de la dose mortelle. Les animaux qui résistent se portent bien et augmentent de poids. Les hématies sont alors peu impressionnées.

*In vivo*, on peut donc arriver à protéger un animal contre l'action mortelle du TC.

*In vitro*, le sérum des animaux traités a également une action protectrice vis-à-vis des globules rouges.

Le sérum du lapin normal, comme l'a fait voir Hédon, protège dans certaines limites les globules rouges contre l'action globulicide du TC. Cette action protectrice, que ne modifie pas l'injection de faibles quantités de poison (0,02 cgr.), est au contraire notablement augmentée dans le sérum des animaux traités.

La résistance du globule rouge est légèrement accrue.

Voici quelques expériences probantes :

Elles ont été faites en déterminant le nombre de gouttes d'une solution de TC au 1/100e suffisant pour hémolyser immédiatement et complètement une émulsion dans une solution isotonique de NaCl de globules lavés après défibrination. L'émulsion type est ainsi composée :

Sang lavé normal (SgN) une goutte.

Ou préparé (SgP)
+ Eau physiologique (Ep ) 19 gouttes.

Dans nos essais, nous avons remplacé une, deux ou trois gouttes d'eau physiologique par le même nombre de gouttes de sérum normal ou de sérum provenant d'animaux préparés (SN et SP)

Exp. I. — L'animal préparé a reçu 0,02, puis 0,04, puis 0,10, en tout 16 grammes de TC :

SgN — 1′ + Ep — 19′ — hémolyse immédiate avec TC — 4.
SgP — 1′ + Ep — 19′ — — un peu retardée TC — 4′
SgN — 1′ + Ep — 18′ — — — TC — 4
SgP — 1′ + Ep — 18′ — — immédiate TC — 5′

La résistance globulaire du sang préparé est donc très légèrement augmentée.

Exp. II. — Même animal.

SgN — 1′ + Ep — 18′ + SN — hémolyse immédiate avec ..... TC — 6′.
SgP — 1′ + Ep — 18′ + SN — hémolyse un peu retardée ..... TC — 6′.
SgN — 1′ + Ep — 18′ + SP — hémolyse immédiate avec ..... TC — 7′.
SgP — 1′ + Ep — 18′ + SP — — — TC — 8′.
SgN — 1′ + Ep — 17′ + SN2′ — — TC — 10′.
SgP — 1′ + Ep — 17 + SP2′ — — TC — 12′.

Le pouvoir protecteur de SP est nettement accru. Il l'est plus encore dans les expériences suivantes :

Exp. III. — L'animal préparé a reçu en tout 0,30 centigrammes de poison. La dernière injection a été de 0,16 centigrammes.

SgN + Ep — 19′ hémolyse immédiate TC — 5′.
SgP + Ep — 19′ — TC — 7′.
SgN + Ep — 18′ + SN′ — TC — 9′.
SgP + Ep — 18′ + SP′ — TC — 14′.

Exp. IV. — L'animal préparé a reçu en tout 1 gramme de poison. La dernière injection a été de 0,30 centigrammes.

SgN — 1′ + Ep — 16′ + SN3′ hémolyse immédiate avec..... TC — 12′.
SgN — 1′ + Ep — 16′ + SP3′ hémolyse immédiate avec..... TC — 17′.

Exp. V. — Même animal que dans l'expérience III.

TC — 19′ suffisent à hémolyser immédiatement..... SgN3′ + Ep 17′.
TC— 19′ sont nécessaires à hémolyser immédiatement..... SgN1′ + Ep 18′ + SP1′.

Ce qui ressort le plus nettement de nos expériences, c'est donc l'augmentation du pouvoir protecteur du sérum des animaux préparés ; la résistance des globules rouges est aussi accrue. Comme l'ont montré Vaquez et Ribierre pour le sang des ictériques, il y a immunisation humorale et immunisation cytologique.

Mais peut-on immuniser un animal contre une substance chimique telle que le taurocholate de soude. Pohl aurait pu immuniser un lapin contre l'action globulicide de la solanine. Bashford, élève d'Ehrlich, a montré l'insuffisance des expériences de Pohl qui avait appuyé ses conclusions surtout sur ce fait que le sérum du lapin expérimenté retardait l'hémolyse. Or, c'est là un phénomène normal. Hédon a vu qu'une petite quantité du sérum d'un animal parfaitement

sain retardait toujours l'action des substances hémolysantes. Pohl avait avancé que le phosphate acide de soude protégeait les globules rouges contre l'action de la solanine. Mais Hédon fait remarquer que ni les acides ni les alcalis, ni le phosphate de soude ne retardent l'action de la saponine ou de la digitaline contre lesquelles le sérum agit beaucoup plus que contre la solanine. Les agents protecteurs paraissent être certaines albumines du sang qui, résistant à une T° de 60 ou 65° ont surtout une action physique. Besredka a cherché à immuniser des lapins contre le trisulfure d'arsenic. Les résultats obtenus ne sauraient entraîner une conviction absolue.

Par contre, on peut immuniser les animaux contre les sérums hémolytiques. Camus et Gley, Kossel ont prouvé que le sang de lapins traité par le sérum d'anguille jouissait de propriétés antihémolytiques. Cantacuzène a étudié « les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges provoquées chez le lapin par les injections de sérum hémolytique. » Il a constaté que le sérum hémolytique, préparé suivant la méthode de Bordet, constitue un stimulant spécifique de la fonction hématopoiétique lorsqu'il est employé à des doses suffisamment faibles. Que l'on fasse des injections semblables chez un animal immunisé, on aura des résultats analogues.

En est-il de même pour le taurocholate de soude ?

Nicolle a pu immuniser complètement des animaux contre le cholate de soude ; le taurocholate de soude, produit organique, n'est comparable ni aux glycosides

ni au trisulfure d'arsenic. Mais si nous avons pu obtenir des modifications réelles du sang de nos lapins, nous n'avons pu immuniser des souris préalablement injectées de sérum protecteur contre les sels biliaires.

Toutefois, *in vitro*, les propriétés antilytiques du sérum des lapins traités disparaît par le chauffage à 45° comme Vaquez l'avait déjà montré pour le sérum des ictériques. De plus, il y a de grandes analogies entre les réactions hématopoiétiques des animaux soumis aux injections de sels biliaires et celles des lapins auxquels on a injecté des sérums hémolytiques.

Les qualités globulaires changent en même temps qu'apparaissent l'augmentation de la résistance globulaire et les propriétés protectrices du sérum vis-à-vis du TC.

En effet, à ce moment, on voit que bien des globules rouges sont polychromatophiles et que beaucoup d'entre eux sont pourvus de noyaux.

Camus et Gley, dans leurs très belles expériences sur le sérum d'anguille, ont prouvé que les globules des animaux qui possèdent normalement des hématies nucléées et ceux des lapins nouveau-nés qui ont récemment perdu leur noyau sont très résistants à l'action dissolvante de l'ichtyotoxine (1). La constitution du globule modifierait donc les condi-

(1) Le fait n'est pas exact dans le cas de l'hémolyse par l'eau distillée. Les globules rouges de la poule sont plus résistants que les globules humains, mais ceux du pigeon le sont beaucoup moins.

tions de l'hémolyse. Chez le lapin, par le sérum d'anguille, Lœper et Clerc ont provoqué une poussée d'hématies nucléées. D'autre part, on sait que Dominici qui a signalé au cours des injections expérimentales chez le lapin une « réaction normo-blastique » constante, fait jouer aux globules rouges à noyaux un rôle important dans l'acquisition de l'immunité.

De plus, comme dans le cas des sérums hémolytiques de T C, nous voyons un lapin, ayant reçu deux fois la dose mortelle, offrir, après une dernière injection, une hyperglobulie très appréciable et non pas une diminution des globules rouges.

L'hyperleucocytose est constante. Il y a stimulation de l'hématopoièse. Dans la rate, on trouve, à côté de nombreux macrophages, des myélocytes, des mégacayocytes et des hématies nucléées. La moelle osseuse prolifère. Cette néoformation globulaire aboutit probablement à la production d'éléments nouveaux plus résistants que les globules rouges anciens, tandis que les produits de sécrétion des leucocytes impressionnés agissent sur la composition des humeurs.

Tous ces faits semblent donc indiquer que nous avons très certainement déterminé dans le sang de nos animaux l'apparition d'antihémolysines. Il reste à savoir quelle est la part des organes hématopoiétiques dans l'apparition de ce phénomène (1).

(1) Des expériences nouvelles, entreprises avec M. Rist, nous permettent d'espérer une immunisation complète, des animaux vis-à-vis de la bile, avec production d'un sérum préventif contre l'action hémolytique de ce liquide.

## CHAPITRE II.

Etude des réactions du sang et des organes hématopoiétiques dans l'ictère chez l'homme. Résistance globulaire au taurocholate de soude. La rate biliaire.

En résumé, nous avons pu amener chez l'animal une augmentation du volume de la rate soit en supprimant les fonctions hépatiques, soit en provoquant chez lui une intoxication biliaire. Dans ce dernier cas, le rôle hémolytique de la rate est exalté ; corrélativement aux phénomènes de destruction globulaire, il se produit une augmentation de résistance des globules rouges aux sels biliaires et une stimulation de l'hématopoièse qui assurent à l'animal une sorte d'immunisation contre les poisons globulicides.

Peut-on rapprocher ces faits des réactions hématopoiétiques que provoquent, chez l'homme, les hépatites et plus spécialement les cirrhoses biliaires. Dans ce cas particulier, la part qui revient aux facteurs morbides multiples au milieu desquels naissent et évoluent les hépatites est d'appréciation très délicate. Car, chez l'homme, il est bon de faire remarquer, avec M. le professeur Hayem : « qu'il est impossible de dire quelles sont les altérations qui dépendent directe-

ment de l'adultération du sang par le passage dans ce liquide des pigments d'origine hépatique. La présence de la bile en nature dans le sang, c'est-à-dire à la fois des matières colorantes et des sels biliaires est certainement plus nocive. Cet état tend à détruire les globules rouges ou à les rendre tout au moins plus vulnérables. » Mais il nous a semblé que les faits anatomo-cliniques prenaient beaucoup plus de clarté lorsqu'ils étaient analysés à la lumière des renseignements fournis par l'expérimentation.

### L'anémie et la leucocytose dans l'ictère

Lorsque la jaunisse apparaît, il se fait, ainsi qu'en témoignent les numérations, une forte destruction globulaire, portant souvent à la fois sur les globules rouges et les globules blancs. Achard et Lœper ont montré que, dans les ictères, la leucocytose était le plus souvent normale ou inférieure à la normale. Cette remarque concorde avec nos propres observations et aussi avec celles des auteurs qui ont numéré les leucocytes dans le sang des ictériques chroniques. Deux cas de Lereboullet s'accompagnent d'une diminution des leucocytes. Plus souvent il y a une hyperleucocytose, mais en général très faible, comme dans nos expériences. « La plupart de nos faits, écrit Lereboullet, mentionnent un chiffre de globules blancs normal ou peu augmenté (5.000 à 8.000) et ce n'est que dans trois d'entre eux (dont un concernant une forme fébrile) que nous avons trouvé les chiffres de 11.788, 11.129, et 11470. »

Dans quelques observations on relève une hyperleucocytose assez élevée. Mais cette constatation est rare et ne saurait s'accorder avec les conclusions de Hanot et Meunier qui regardaient la leucocytose de la cirrhose hypertrophique biliaire comme de grande valeur aux points de vue de la nature de la maladie et de son diagnostic. Au contraire, on ne saurait puiser dans les numérations faites depuis ces auteurs un argument en faveur de la nature infectieuse de la cirrhose hypertrophique biliaire. Il y a là une contradiction qui s'explique à notre avis par ce fait que les poisons biliaires sont aussi leucocyticides. Lorsque l'on met une goutte de sang en contact avec du taurocholate de soude, on voit très bien sur le champ du microscope les granulations des polynucléaires s'émietter et les noyaux se déformer, puis disparaître. D'ailleurs, dans la rate des lapins en expérience, il y a des signes certains de cette destruction leucocytaire.

Achard et Lœper ont souvent noté une mononucléose (1). Mais il peut y avoir polynucléose, lorsque celle-ci existe, il s'agit ordinairement de polynucléose neutrophile. Cependant, dans quelques observations de Lereboullet, nous relevons une éosinophilie légère. En outre, nos recherches nous montrent

(1) Dans les deux observations d'ictère chronique familial avec splénomégalie publiées récemment par MM. Lortat-Jacob et Sabaréanu, il y avait anémie marquée, hyperleucocytose très faible (8.000 globules) mononucléose. Dans un cas, ils ont vu une hématie nucléée. Revue de médecine n° 10, 1904.

l'existence fréquente d'une Matzellen leucocytose. Cette leucocytose spéciale a déjà été constatée par M. Dominici. Elle était très forte dans le cas publié par M. Bigard où elle atteignait l'extraordinaire proportion de 20 %. Elle existait chez des cobayes après ligature du cholédoque et chez des lapins injectés. On la trouve autant dans les ictères choluriques que dans les ictères acholuriques. Dans ce dernier groupe, nous avons pu observer une malade ayant une grande quantité de Matzellen dans le sang.

## OBSERVATIONS

### Observation I

*Cholémie. Matzellen-Leucocytose*

M.... 29 ans, domestique, entre à Lariboisière, salle Bernutz, dans le service de M. Le Gendre, pour gastralgie. On est frappé du teint jaunâtre qu'elle présente et que, d'après elle, elle a toujours eu. Son père était très brun : sa mère souffre très souvent de coliques hépatiques. Son estomac est très dilaté. Le foie gros dépasse le rebord des fausses-côtes de deux travers de doigt, sur la ligne mamelonnaire. Le pôle inférieur de la rate est accessible à la palpation. Rien dans les urines. Le sérum présente une très belle réaction de Gmelin. L'examen du sang fournit les résultats suivants :

Gl. R = 4.200.000 ; H = 11 ; Bl = 8000.

Polynucléaires = 59.

Mono = 41.

Matzellen = 6 %.

Il est probable que des numérations faites dans des maladies de même nature donneront des constatations semblables. Mais nous ne pouvons y voir des indications utiles au diagnostic. La Matzellen leucocytose peut se présenter dans les infections, et cela même dans les infections expérimentales (Levaditi).

Il peut en être de même alors qu'il y a développement de tissu conjonctif dans un parenchyme de l'économie.

L'aglobulie que l'on observe dans l'ictère n'est pas moins curieuse à étudier que l'hypoleucocytose que l'on peut y rencontrer ; l'apparition de la jaunisse coïncide en général avec une destruction globulaire. C'est là un fait qui n'a pas échappé aux auteurs.

Elle peut être intense ; dans le type, ictère chronique splénomégalique étudié par M. Hayem, l'anémie peut être du 2e et même du 3e degré. L'anémie s'exagère avec les poussées de jaunisse et M. Hayem a également noté qu'à ce moment la splénomégalie s'accroît. Quelquefois même, on note des crises faisant penser à l'hémoglobinurie. Tel est le cas de Bettmann (1).

Observation II (Bettmann)

(résumée)

*Ictère chronique splénomégalique*

G. M..., 29 ans, vient consulter pour un ictère datant de plusieurs années. Cette jaunisse s'accentue par accès en général annoncés par un frisson et des douleurs dans les extrémités des membres. Le foie est normal à l'examen extérieur, la rate très hypertrophiée. L'urine ne contient aucun élément anormal. Selles très colorées. Examen du sang :

| | |
|---|---|
| Globules rouges..... | 4.216.000. |
| Hémoglobine..... | 75 p. 100. |
| Leucocytes..... | 8.800. |

(1) *In thèse* Lereboullet, page 461.

Quelque temps auparavant, le malade avait eu un accès ; l'analyse des urines faites à ce moment avait donné très peu d'albumine, et des matières colorantes, sanguines en abondance, au microscope, quelques corpuscules sanguins. Les expériences tentées en vue de provoquer une crise hémoglobinurique restèrent sans résultat, mais un peu plus tard une nouvelle analyse d'urine y décèle de l'hémoglobine en abondance, sans globules rouges, un peu d'albumine parfois, jamais de pigments ; par contre, occasionnellement, traces d'urobiline.

Ce que nous savons de l'action hémolytique des sels biliaires ne pourrait-il pas expliquer ces crises hémoglobinuriques coïncidant avec des poussées d'ictère. En tous cas, des observations, montrant dans les ictères chroniques, de l'hypoleucocytose et de l'anémie, il semble résulter qu'il y a là autre chose qu'une rencontre fortuite : D'ailleurs, déjà Kirikow (1) avait insisté sur ce point qu'il peut y avoir dans les cirrhoses biliaires une « décroissance du nombre des leucocytes parallèle à la diminution habituelle du chiffre des hématies et de la proportion de l'hémoglobine. » A vrai dire, ces faits pourraient s'expliquer si nous connaissions la toxine du microbe pathogène et son action vis-à-vis du sang. Mais actuellement nous ne pouvons que signaler la similitude de ses propriétés hémolytiques et de celles des produits biliaires.

Chez l'homme, on ne trouve guère d'hématies nucléées dans le sang. Tout au moins n'en avons-

(1). Cité par Lereboullet page 65.

nous pas trouvé dans les cas que nous avons étudiés; nous signalerons seulement la présence fréquente d'hématies chromophiles, c'est-à-dire, d'après Gabritchewsky et Dominici, d'hématies jeunes. Rappelons enfin que M. Vaquez a signalé l'augmentation constante de volume que peuvent atteindre les hématies chez les sujets ictériques. Leur diamètre peut être de 8 p$\mu$, 5 et 9 p$\mu$, 5. D'après les expériences de cet auteur, il s'agit là de phénomènes d'origine physique encore inconnus dans leur essence, et qui ne sont pas particuliers à l'ictère.

C'est en général au cours des ictères aigus ou des ictères à paroxysmes ou des hépatites avec hyperhépatie que l'on observe les anémies les plus marquées. Ce sont en effet dans ces cas que les sels biliaires passent parfois en grande abondance dans le sang. Les ictères par obstruction au contraire ont une aglobulie assez peu marquée, sauf au début lorsque s'établit l'obstacle au libre cours de la bile. Ces constatations s'accordent avec les résultats de nos propres études sur la ligature du cholédoque qui nous a montré combien était précoce l'apparition de l'insuffisance hépatique dans nos expériences, et par conséquent de la suppression de la sécrétion biliaire.

### De la résistance globulaire dans l'ictère

L'étude de la résistance globulaire chez l'homme soit à l'eau distillée, soit même au taurocholate de

soude nous explique la marche dans les ictères et les variations de la formule hématique.

C'est dans les ictères sans obstruction que la résistance des hématies au TC est le plus marquée.

### Observation III

*Ictère catarrhal. Augmentation de la résistance globulaire au TC.*

A..., 13 ans, entre à l'hôpital Trousseau dans le service de M. Netter pour jaunisse survenue à la suite d'une indigestion. Depuis deux jours environ, elle a remarqué que sa peau prenait une teinte jaune qui n'a pas tardé à s'accuser.

La peau et les muqueuses sont très colorées. Le foie est gros. Il déborde les fausses côtes de trois travers de doigt sur la ligne mamelonnaire. Le pôle inférieur de la rate est très accessible à la palpation. La matité splénique a une hauteur de neuf cm. Les matières sont très colorées. On trouve dans les urines des sels et des pigments biliaires en abondance. Traces d'albumine.

Prise aseptique du sang dans la veine céphalique Soit Sg le sang d'un lapin normal, Sn son sérum, St le sang humain témoin, SI le sérum ictérique, ép. l'eau physiologique :

Sg 1′ + Sn I′ + ép. 18′ hémolyse avec TC′ VIII′
Sg 1′ + Sn II′ + ép. 17′..... XII′
Sg 1′ + St I′ + ép. 18′..... V′
Sg 1′ + St II′ + ép. 17′..... VII′

Sérum ictérique :

Sg 1′ + SI I′ + ép. 18′..... XIII′
Sg 1′ + SI II′ + ép. 17′..... XVI′

Donc, augmentation de la résistance des globules rouges du lapin au TC lorsqu'on les mélange de sérum ictérique.

### Observation IV

*Ictère catarrhal. Augmentation de la résistance globulaire au TC.*

R. Eléonore, salle Archambault, service de M. Netter. Ictère foncé avec décoloration des matières.

Gros foie et grosse rate.

Acides biliaires et pigments dans les urines.

Sg′ + St 1′ + ép. 18′ hémolyse avec TC. IX′
Sg′ + St 2′ + ép. 17′ ..... IX′
Sg′ + SI 1′ + ép. 18′ ..... TC. IX′
Sg′ + SI 2′ + ép. 17′ ..... XIII′

Ces qualités protectrices du sérum disparaissent lorsqu'on le chauffe à 58°.

Sg 1′ + SI + ép. 18′ ..... TC. IX′
Sg 1′ + SI + ép. 17′ ..... X′

Elles apparaissent également dans la cirrhose hypertrophique biliaire.

### Observation V

*Cirrhose hypertrophique biliaire avec ictère foncé et splénomégalie*

(malade du service de M. Darier à la Pitié)

C... E. couvreur, âgé de 40 ans ; a eu vers 1885 une affection avec ictère ayant duré de 6 à 8 mois. Sa maladie actuelle remonte à novembre 1902. Elle aurait débuté par des crises gastralgiques très violentes. Le foie et la rate étaient gros. Léger subictère. Puis, il se produit plusieurs poussées d'ictère foncé avec, du côté des urines, des réactions de Gmelin et de Hay positives : le foie et la rate augmentent alors de volume.

A cette époque, la matité hépatique atteint en hauteur, 22 cm. sur la ligne axillaire, 21 cm. sur la ligne ombilicale. La rate offre sur son grand axe une matité de 19 cm. 5. Les fèces sont très colorées. L'étude de la résistance des hématies au TC donne les résultats suivants :

Soit Sg les globules rouge d'un lapin normal, Sl son sérum ; Shn un sérum humain normal, Si le sérum du malade, SIc son sérum chauffé :

Sg′ + ép. 19′ hémolyse avec TC V′
Sg′ + ép. 18′ + Shn′ ..... VII′
Sg′ + ép. 18′ + SI′ ..... IX′
Sg′ + ép. 18′ + Sic′ ..... VIII′
Sg′ + ép. 17′ + Sl 2′ ..... IX′
Sg′ + ép. 17 + Shn ..... IX′
Sg′ + ép. 17 + SI 2′ ..... X′
Sg′ + ép. 19 + SI c ..... IX′

Il y a donc chez notre malade une légère augmentation de résistance globulaire au TC, disparaissant par le chauffage à 58°. Dans une deuxième série d'expériences, au lieu de sang de lapin, nous avons employé le sang d'un enfant convalescent dont le sérum est indiqué par les lettres Sér en,

Sg′ + ép. 19′ hémolyse avec TC IX′
Sg′ + ép. 18′ + Shn′ ..... XIII′
Sg′ + ép. 18′ + Ser en′ ..... XVII′
Sg′ + ép. 18′ + Si′ ..... XXII′
Sg′ + ép. 18′ + Sic ..... XX′
Sg′ + ép. 17′ + Shn′ ..... XXII′
Sg′ + ép. 17′ + Ser en′ ..... XXV′
Sg′ + ép. 17′ + Si′ ..... XXXII′
Sg′ + ép. 17′ + Sic′ ..... XXXIII′

L'augmentation de la résistance est évidemment ici beaucoup plus nette.

Enfin, nous avons également constaté avec M. Rist l'augmentation de résistance des globules rouges au T C, dans un cas de cholémie avec gros foie et grosse rate, publié à la société médicale des hôpitaux par MM. Guinon, Rist et Simon, sous le titre de « splénomégalie chez une cholémique avec cyanose et polyglobulie transitoires. »

### Observation VI

(résumée)

Dora S... âgée de dix ans, entre à l'hôpital Trousseau pour une tumeur de l'abdomen. Elle a du subictère; le début de sa maladie remonterait à cinq ans. A cet âge, l'enfant a eu une jaunisse intense pendant six mois; les épistaxis furent d'ailleurs le seul symptôme accompagnant cet ictère auquel ne s'associèrent ni douleur, ni troubles digestifs, ni fièvre. Depuis ce moment, l'enfant aurait toujours présenté une teinte jaunâtre plus marquée à certaines périodes. Outre les hémorragies nasales, l'enfant a souvent des hémorragies vulvaires.

A l'inspection, on constate que l'abdomen est saillant, bombé surtout du côté gauche. Là se trouve une tumeur constituée par la rate très hypertrophiée dont le diamètre vertical s'étend du 5e espace intercostal à la fosse iliaque.

Le foie ne paraît ni atrophié, ni hypertrophié; l'épreuve de la glycosurie alimentaire est négative. Réactions des pigments et des sels biliaires positives dans les urines; les selles sont bilieuses, foncées en couleur.

L'enfant présente un autre symptôme important : la cyanose. Cette cyanose subit des alternatives en plus et en moins qui semblent parallèles à celles de l'ictère.

Elle s'accompagne d'hyperglobulie: En avril 1904, on trouve à quelques jours d'intervalle 7.600.000 et 6.000.000

d'hématies. Elle n'a d'ailleurs pas de caractère permanent ; le 2 juillet 1903, il n'y avait que 3.400.000 globules rouges. La cyanose paraît subir des oscillations parallèles. En regard de cette variabilité du chiffre des hématies, il y a lieu de noter la fixité de la formule leucocytaire. Il y a leucopénie ; successivement ont été trouvés 3000 puis 2400 globules blancs.

La résistance globulaire est augmentée ; au moyen de la méthode de MM. Vaquez et Ribierre, elle est comprise entre les chiffres de 38 et 30.

Vis-à-vis du T C :

Soient Sg les globules d'un enfant atteint d'une hernie, S N son sérum, SD le sérum de la malade :

Sg′ + ép. 19′ hémolyse avec TC VII′
Sg′ + ép. 18′ + SN..... XIV′
Sg′ + ép. 18′ + SD..... XVIII′
Sg′ + ép. 17′ + SN 2′..... XX′
Sg′ + ép. 17′ + SD 2′..... XXV′

Il importe de noter, dans ce cas, la coexistence de la cholémie avec la splénomégalie et la polyglobulie, et il est « remarquable de constater que c'est au moment où l'ictère était le plus prononcé que nous avons observé la polyglobulie. Il paraît donc difficile de ne pas établir une relation entre ces deux processus. On peut se demander en effet si la réaction des organes hématopoiétiques à l'égard de la cholémie, ne peut pas se traduire à un moment donné, soit par une surproduction globulaire, soit par une résistance exagérée du sang vis à vis des agents de la destruction globulaire physiologique. » Quoi qu'il en soit, nous trouvons ici une stimulation de l'hématopoièse comme peuvent en produire, chez le lapin, de petites doses de sérum hémolytique d'après Can-

tacuzène et même les sels biliaires à un moment donné comme dans notre expérience IX (1).

La résistance globulaire est variable. Elle paraît être influencée, au moins dans certains cas, par une nouvelle poussée d'ictère et par conséquent par la mise en circulation d'une plus forte quantité de poisons biliaires. Ce fait parait être indiqué par Ribierre dans une de ses observations :

### Observation VII.

*Cirrhose hypertrophique biliaire*

Ribierre : cas examiné par la méthode mixte de M. Vaquez : 28 Octobre 1899. R. macros. = 44.

Numération (appareil Thoma).

Sol. à 0,80 — 0,60 — 0,52 } 3.500.000 GR.

— 0.44. 2.600.000 GR et décroissance progressive dans les solutions suivantes.

2 Novembre. *Un peu d'amélioration. R.* = 32.

Numération :

Sol à 0,80..... 2.480.000
— 0,40..... 2.435.000
— 0,36..... 2.240.000
— 0,32..... 1.825.000
— 0,28..... 1.307.000

6 Novembre 1899. *Ictère plus marqué. R,* = 28

(1). Nous devons ajouter que plusieurs auteurs ont vu chez les ictériques une hyperglobulie en rapport avec la concentration du sang. In traité Bezançon et Labbé, page 392.

Numération :

| | |
|---|---|
| Sol. à 0.80..... | 2.655.000 |
| — 6.32,..... | 2.535.000 |
| — 0.28..... | 1.560.000 |

Nous voyons donc ici, l'Ictère étant plus accentué, $R_1$ passer de 32 à 28.

Il en était de même dans un cas d'hépatite avec Ictère et dans lequel nous avons fait l'étude de la Résistance globulaire suivant la méthode de Ribierre.

### Observation VIII

*Hépatie alcoolique avec poussées d'Ictère*

A. R., 38 ans, entre à l'hôpital Lariboisière dans le service de M. Le Gendre pour jaunisse. C'est une forte buveuse qui a déjà eu plusieurs poussées d'Ictère ayant duré de deux à trois semaines. Depuis sa dernière jaunisse, survenue il y a un an, son ventre a grossi et ses jambes se sont enflées. Elle a depuis conservé un teint jaunâtre qui s'est fortement accentué depuis trois jours environ. Cet Ictère est actuellementtrès marqué. Les conjonctives sont jaunes ; les urines donnent les réactions de Gmelin et de Pettenkofer.

Le ventre est un peu gros, sans circulation collatérale. Il n'y a pas d'ascite. La palpation permet de sentir, à deux travers de doigt du rebord des fausses côtes, le bord du foie, irrégulier et tranchant. Le foie paraît être surtout abaissé, la percussion montrant que son bord supérieur affleure la septième côte. La Rate est grosse ; sa matité verticale atteint 10 centimètres.

*Examen du sang :*

R = 4.100.000 ; H = 100 ; bl = 7.400.

| | |
|---|---|
| Polynucléaires..... | 65 |

Mononucléaires..... 35

*Etude de la résistance globulaire suivant la méthode Vaquez-Ribierre :*

$R_1 = 32.$
$R_2 = 28.$

Au bout de quinze jours, l'Ictère diminue d'intensité. La malade sort très améliorée.

Haycraft négatif.

$R_1 = 36.$

Un mois après, la malade revient à l'hôpital pour un nouvel Ictère survenu à la suite d'excès de boisson. Réaction de Pettenkofer positive.

$R_1 = 30.$

La résistance globulaire semble donc ici très nettement influencée par les poussées de jaunisse.

### Observation X

*Lithiase biliaire avec obstruction*

M., âgée de 50 ans, entre à l'hôpital Lariboisière pour une violente gastralgie.

Plusieurs fois déjà, elle a été soignée pour des crises de colique hépatique. Douze jours après son admission, elle présente un ictère qui va en s'accroissant les jours suivants : présence de pigments et de sels biliaires dans les urines.

*Examen du sang :*

Gl R = 4.200.000.
bl = 8.400.
Polynucléaires..... 63.
Mononucléaires..... 34.

Eosinophiles ..... 0.
Matzellen..... 3.
$R_1$ — 36.
$R_2$ = 28.

Un mois après, nous voyons que l'examen quantitatif du sang donne des résultats à peu près semblables ; mais la résistance globulaire a varié.

$R_1$ = 38.
$R_2$ = 34.

A cette époque, les urines ne contenaient plus de sels biliaires.

Comme Ribierre, nous avons pu constater que l'ictère chronique par rétention ne s'accompagne pas d'une très forte augmentation de la résistance globulaire. D'après cet auteur, enfin, les cas d'ictère dans lesquels interviennent les phénomènes d'insuffisance hépatique, offrent toujours une résistance très élevée. On sait que les infections et intoxications banales sont susceptibles de modifier dans ce sens l'état des globules rouges. Mais il semble ressortir de nos observations que la présence des sels biliaires dans le sang augmente d'une façon très nette la résistance globulaire.

L'étude clinique montre, en outre, qu'il ne se produit pas, au cours de l'ictère, une immunisation complète et durable ; celle-ci n'est que momentanée et ne se produit qu'autant que dans les urines passent les sels biliaires.

C'est tout au moins ce que montre l'étude des ictères aigus. Dans les ictères chroniques, en effet, d'au-

tres conditions morbides, telles que l'insuffisance hépatique ou une infection intercurrente, interviennent et rendent plus difficile l'interprétation des résultats. Ces faits d'ailleurs paraissent être en rapport avec nos expériences qui prouvent que, chez l'animal comme chez l'homme, la résistance des globules rouges au TC n'est jamais considérable ni très durable.

### Anatomie pathologique de la rate dans l'ictère.

Les réactions de la rate paraissent traduire assez bien ces phénomènes. Nous avons déjà insisté sur la double réaction à la fois hématopoiétique et surtout hémolytique qu'il est facile de constater dans le parenchyme splénique des lapins intoxiqués par la bile. Chez l'homme, la longue durée habituelle de la maladie, les accidents terminaux, les altérations cadavériques, les infections antérieures rendent cette étude assez malaisée, et l'on ne peut tenir compte indistinctement de tous les cas étudiés. Aussi nous bornerons-nous à l'examen de quelques types qui paraissent d'ailleurs résumer l'anatomie pathologique de la rate dans les ictères.

### Observation X (Hébert)

(résumée)

*Absence congénitale des voies biliaires extra-hépatiques chez un enfant de un mois présentant en outre des déformations multiples. Réaction myéloïde de la rate.*

Br. a un mois, nourri au sein.

La mère âgée de 19 ans, primipare, le père âgé de 23 ans n'ont pas d'antécédents morbides.

L'enfant, de taille conforme à son âge présente un ictère généralisé, jaune clair avec prédominance aux conjonctives et à la muqueuse sublinguale. D'après les dires de la mère, cet ictère serait apparu seulement au 3e jour, d'abord sur la face. Il était jaune sale, puis se serait généralisé en prenant une teinte jaune clair. Les matières fécales sont grisâtres. L'examen des urines n'a pu être fait.

A l'autopsie, on remarque, à l'ouverture du corps, la teinte jaune du tissu cellulaire, des muscles et de tous les organes. Le foie se présente tout d'abord à la vue, occupant toute la partie supérieure de l'abdomen. En soulevant sa face inférieure on constate l'absence de vésicule biliaire. Pas trace de canal cholédoque ni de canal cystique, le foie, d'un vert foncé et de consistance ferme, pèse 170 grammes (alors que le poids moyen de cet organe, chez l'enfant de cet âge serait de 130 grammes).

La rate est triple, les deux plus petites ayant respectivement le volume d'une noisette et d'un pois. La rate n'a pas été pesée mais elle paraît plus volumineuse que normalement.

Histologiquement, le foie présente une cirrhose biliaire assez accentuée. Cette cirrhose est constituée par des îlôts fibreux développés au niveau des canalicules biliaires. Au niveau des lobules, les cellules hépatiques sont légèrement tuméfiées, leur noyau se colore fortement, un assez grand nombre de cellules en présentent deux au plus. Elles sont en certains points, séparées par des cellules rondes qui se trouvent dans les capillaires et qui sont sans doute des leucocytes. En d'autres points, nombreux globules sanguins entre les cellules. Dans certains lobules, l'ordination des cellules hépatiques est troublée, la cellule elle-même se colore mal par l'éosine et son noyau, pas du tout par l'hématéine. Etant donné que les cellules rondes qui se trouvent dans les mêmes zones sont normalement colorées, il est probable

qu'il s'agit là de lobules nécrosés, les capillicules biliaires, les cellules hépatiques étaient remplis de pigment. Ce point a été plus spécialement étudié par M. le professeur Cornil (1).

La rate a été conservée pendant 6 mois dans le liquide de Müller. Ainsi offre-t-elle des altérations qui dépendent vraisemblablement d'un séjour prolongé dans ce liquide. En de nombreux endroits, en effet, il y a des zones incolorables ; la chromatine nucléaire paraît s'être dissoute dans le protoplasma ; mais l'examen est encore possible. Sur la coupe l'organe a la structure de la rate fœtale, les corpuscules de Malpighi ne sont souvent qu'ébauchés ; autour des artères spléniques, on ne trouve qu'assez rarement des amas cellulaires comme dans la rate plus avancée dans son évolution. Les cellules de la pulpe blanche sont groupées en manchons étroits qui suivent les artères dans leur trajet. Ce sont presque toutes des éléments à noyau clair et à protoplasma assez large, incolore, les sinus contiennent dans leur cavité des leucocytes en quantité assez faible. Ce sont surtout de grands mononucléaires hématophages, avec des corps globulaires et des débris d'hémoglobine inclus dans leur protoplasma. Mais il existe d'autres types cellulaires ; à vrai dire, la fixation n'a guère été favorable à une étude précise, mais on reconnaît un nombre important de myélocytes à granulations éosinophiles et des hématies nucléées. Dans le cordon de Billroth, il y a même composition cellulaire.

Or, si à la naissance, la rate a souvent conservé les caractères qu'elle avait dans la vie fœtale et si les corpuscules de Malpighi n'ont pas toujours dans ce cas atteint un degré de parfait développement, il n'en est pas moins vrai, qu'il n'y a pas autant d'éléments de la série myéloïde que chez notre enfant et qu'il y a là quelque chose d'anormal en rapport à notre avis

(1) M. Cornil. — *Arch. méd. exp.* septembre 1903.

avec la rétention biliaire. D'ailleurs, on ne peut évidemment, pas dans ce cas, faire intervenir une infection du foie par angiocholite ascendante puisque le foie avait perdu toute connexion avec le tube intestinal. Cette observation est intéressante à divers points de vue : nous ne voulons retenir ici que la coexistence d'une réaction nettement myéloïde de la rate avec la cholémie, cette réaction étant rendue possible par le jeune âge du sujet.

### Observation XI

*Ictère par rétention, dû à la compression du cholédoque par un cancer de la tête du pancréas secondaire à un cancer du pylore.*

Communiquée par M. Lecène.

X. 32 ans, entre à la Pitié pour ictère. Il a été opéré pour la première fois par M. Mauclaire qui lui fit une gastro-entérostomie pour cancer du pylore.

A l'époque de cette opération, le malade ne présentait pas trace d'ictère qui apparut d'emblée très marqué avec coloration jaune des conjonctives et de la peau, décoloration des matières et teinte brun noir des urines. A l'examen, on sent dans la région épigastrique une grosse masse dure, inégale. Le foie dépasse le rebord costal de deux travers de doigt ; il est lisse, sans bosselure, le pouls est à 60° : pas de t°. L'état général est misérable. Le malade meurt trois jours après son entrée dans le service. L'ictère avait duré trente-trois jours.

L'autopsie révèle un cancer du pylore ayant secondairement envahi le pancréas et l'épiploon gastro-hépatique. L'imperméabilité du cholédoque est complète. Le foie un peu tuméfié,

verdâtre, ne présentait ni cirrhose, ni nodules cancéreux secondaires ; histologiquement on trouve une distension excessive des voies biliaires et des capillicules biliaires avec amas pigmentaires prédominant dans la zone sus-hépatique.

La rate atteint 3 ou 4 fois son volume normal.

Sur la coupe, la capsule et les travées semblent légèrement épaissies.

A un faible grossissement ce qui frappe au premier abord c'est la diminution d'étendue des corpuscules de Malpighi. Ils ont souvent une forme anormale, en huit de chiffres, en demi-anneau ; parfois, ils sont réduits à leur artère centrale et à une séries de lames rosées groupées concentriquement au vaisseau central. Les éléments corpusculaires sont essaimés ; il arrive que le corpuscule soit réduit à une lame fibreuse feuilletée, apparaissant comme un point fibreux sur une coupe perpendiculaire. Les cordons de Billroth sont amincis ; après coloration par l'éosine, ils ont l'aspect de fines trabécules roses, tapissées sur leurs deux faces par des cellules endothéliales particulièrement évidentes. De leur atrophie résulte l'élargissement des sinus de la pulpe. Ceux-ci, dans ce cas, ne sont que très modérément congestionnés. Dans leur cavité s'étalent des mononucléaires de dimension et de réaction tinctoriales variées. Il y a de petits lymphocytes et de grands mononucléaires à noyau clair et à protoplasma rosé. Mais les petites cellules, elles-mêmes, peuvent être considérées comme des phagocytes. Elles incluent dans leur protoplasma souvent un ou deux globules rouges. Les corps globulaires peuvent manquer ; le protoplasma prend alors une teinte orange diffuse. Les grands mononucléaires ont nettement le type des macrophages. En effet ils contiennent des globules en abondance ; cependant les leucocytes et les débris leucocytaires y sont rares, les hématies abondent ; leur caractérisque essentiel est leur richesse en pigment. Celui-ci se présente sous forme de blocs muriformes, ou d'amas serrés, donnant pour la plupart une réaction positive au ferrocyanure de potassium chlorhydrique

et au sulfhydrate d'ammoniaque. Il est assez rare de constater autant de pigments dans la rate humaine. On n'en voit guère en si forte proportion que dans les rates d'animaux, ayant été soumis aux injections de substances hémolytiques. Il n'est d'ailleurs pas localisé seulement dans les sinus, on peut le trouver ailleurs. Il y a lieu d'établir des distinctions car en effet, ces pigments sont vraisemblablement de nature chimique différente ; à côté des blocs de nature ferrugineuse, il existe de petits amas jaune d'or transparent, indifférents aux réactifs d'usage banal. Ceux-ci sont peut-être constitués par de l'hématoïdine ou ses dérivés. On trouve encore un pigment noir parfois pulvérulent et un pigment d'origine biliaire. Les amas pigmentaires ont une topographie un peu spéciale. Ils sont de préférence localisés dans les zones sous, capsulaires et péritrabéculaires. On voit, en bien des endroits, des cellules chargées de pigment plaquées contre les septa. Quelquefois même, entre ces fibrilles conjonctives, s'étend une grande cellule endothéliale à protoplasma surchargé de pigment. Dans les espaces sous-capsulaires, sur les coupes bien orientées, le pigment forme de longues et larges travées dont les rapports avec les vaisseaux sont évidents. Ces vaisseaux ne sont pas des artères ; leurs parois se résument souvent à une lame endothéliale. Ce n'est pas seulement en ces points que l'on trouve du pigment; en effet il incruste, en moins grande proportion, il est vrai, les linéaments fibreux des cordons de Billroth, et la paroi externe des artères corpusculaires. Notons, enfin, que c'est au niveau de la substance pulpaire que le pigment réagit de préférence au sulfhydrate d'ammoniaque; dans les travées fibreuses, cette réaction n'existe pas en général. On pourrait croire que le fer des globules rouges a été séparé des corps globulaires dans le sinus, et la pulpe de la rate s'en est débarrassée pour ne garder que les substances de déchet.

L'examen de la rate est fait ici dans des conditions

particulièrement favorables, puisqu'il s'agissait d'un individu jeune, présentant une rétention biliaire, de durée relativement courte, sans cirrhose, ni réaction inflammatoire violente. C'est une rate atrophiée dans ses éléments nobles, avec sclérose commençante et infiltration pigmentaire particulièrement abondante, type de rate hémolytique ou mieux de rate biliaire.

### Observation XII

*Cirrhose hypertrophique biliaire*

(Courcoux)

La rate pèse 625 grammes.

Ses caractères sont analogues à ceux que les coupes de la rate précédente mettent en évidence. Même infiltration pigmentaire quoique peut-être moins marquée. De plus, dans ce cas, il y a une forte congestion ; les sinus sont bourrés de globules rouges, les éléments leucocytaires sont rares, les macrophages moins nets.

Les corpuscules de Malpighi, essaimés, sont envahis par le sang qui dissocie en partie leur squelette endothélial. Mais l'organe conserve son caractère hémolytique, les travées et les cordons de Billroth étant incrustés de pigment ferrugineux. Le pigment biliaire est peu abondant.

### Observation XIII

*Cirrhose hypertrophique biliaire*

La rate pesant 925 grammes est complètement sclérosée.

Au lieu d'être molle et diffluente comme dans la plupart des cas, elle semble dure, scléreuse. En effet, le couteau, pénétrant dans son épaisseur, éprouve une sensation de résistance anormale. La capsule n'est cependant pas épaissie, mais la pulpe rouge est sèche, d'une dureté exceptionnelle.

Sur la coupe, ressortent des points blanchâtres, étendus, répondant par leur topographie aux corpuscules de Malpighi. Leur contour n'est pas net ; il est irrégulier, déchiqueté et paraît se continuer en bien des points avec les tractus fibreux qui parcourent le parenchyme splénique en tous sens. Macroscopiquement, la rate semble être sclérosée dans toutes ses régions. L'examen histologique confirme cette impression, l'architecture normale de la rate est bouleversée. Les transformations portent encore plus sur la pulpe rouge que sur la pulpe blanche. Il est difficile de délimiter les sinus et les cordons de Billroth. Les corpuscules de Malpighi sont représentés par des amas violets ; mais leurs cellules paraissent clairsemées et n'ont plus leur ordination normale. On ne distingue ni les centres clairs, ni les traînées lymphocytiques circulaires. Tous les éléments cellulaires sont des fibroblastes à noyau allongé et à protoplasma d'aspect fibrillaire, disposés en lames concentriques à l'artère centrale. Au delà du corpuscule, s'étale un réseau de fibrilles conjonctivées avec çà et là quelques noyaux en bâtonnet. Ce réseau est constitué par un feutrage de fibres s'entrecroisant en des points multiples. Il parait remplacer tout le système de la pulpe rouge : il n'y a plus trace de sinus. Par endroit, on voit des lacunes vasculaires tapissées d'un endothélium à noyaux aplatis et des traînées de pigment. Le pigment est ici assez régulièrement semé dans les différentes régions du parenchyme splénique. Toutefois, il a une tendance très nette à s'accumuler au niveau des lacunes vasculaires. Il peut former de gros blocs irréguliers, inclus dans les cellules vasculaires ou dans de grands éléments adjacents aux parois des vaisseaux. Mais on peut aussi en trouver en plein tissu

fibreux, sans qu'il soit possible de saisir les rapports que le pigment pourrait contracter avec les voies d'excrétion de la rate. Les artères semblent normales ; l'épaississement de leur paroi externe, au niveau des corpuscules n'est qu'apparent ; il est dû à l'atrophie et à l'aspect feuilleté des corpuscules de Malpighi.

En résumé, il s'agit, dans ce cas, d'une rate devenue fibreuse dans ses différentes régions, pulpe blanche et pulpe rouge. Il n'y a pas place ici pour la congestion. La transformation scléreuse de l'organe est probablement le reliquat de lésions irritatives dûes à l'adultération de la rate par des principes toxiques en circulation dans le sang. Seul, le pigment reste comme le témoin de la mise en jeu du rôle hémolytique de la rate.

### Rate biliaire

Le plus souvent, à l'autopsie, on constate la réplétion de la pulpe splénique par les globules rouges, plus ou moins altérés. La congestion passive peut à elle seule, dans certaines conditions, déterminer une très forte augmentation du volume de la rate. De par sa structure, en effet, cet organe est très extensible, d'après Sappey, une rate de 195 grammes revenue sur elle-même peut prendre 30 grammes d'eau, et d'après Besnier 175 et 198 grammes. On sait combien peut varier le volume de la rate d'un moment à l'autre. Ses dimensions, ainsi que l'ont vu, depuis longtemps déjà, Leuret, Lassaigne, Goubaux s'accrois-

sent du fait d'un simple effort ou de l'ingestion des boissons.

Expérimentalement, Boyer et Otlob ont provoqué une tuméfaction de l'organe par la ligature ou la simple compression de la veine porte. MM. Gilbert. Lereboullet ont pu à juste titre faire rentrer la splénomégalie des hépatites alcooliques dans le syndrome de l'hypertension portale. On ne peut, en effet, le plus souvent incriminer que la congestion comme la cause de la tuméfaction de la rate qui accompagne la cirrhose de Laennec. Quelquefois, cependant, il est possible d'observer des indices de congestion active. Il s'agit ordinairement dans ces cas, d'individus jeunes encore morts ictériques ou d'une infection intercurrente. Les rates de cirrhoses biliaires sont, elles aussi, très souvent congestionnées. C'est là une observation qui a été faite par un grand nombre d'auteurs, notamment par Senator, Ziegler, Osler, Strümpell.

« Dans la plupart de nos observations écrit Lereboullet, les sinus de la pulpe étaient gorgés de sang et c'est cette congestion intense qui frappait au premier abord. » La congestion domine en général et « explique en grande partie l'hypertrophie, elle serait plus apparente encore, si les hémorragies terminales ne diminuaient pas notablement la tuméfaction splénique notée pendant la vie. » Nous ne saurions que ratifier cette constatation. Mais il est remarquable de noter que les affections qui s'accompagnent plus spécialement de stase dans le système veineux, comme le rétrécissement mitral par exemple, n'offrent pas

en général une rate de dimension aussi considérable que dans les ictères. La rate asystolique est sans doute tuméfiée, dure, gorgée de sang, rappelant à la coupe la tranche « d'une betterave cuite » mais elle est bien loin d'atteindre les fortes dimensions que l'on note si communément dans les ictères.

Ce fait s'explique parfaitement si l'on veut bien ne pas se borner à considérer la congestion comme le mécanisme essentiel de la splénomégalie des cirrhoses. A part la réplétion sanguine, la Rate asystolique pure, est un organe sensiblement normal, au repos ; au contraire, la Rate biliaire a réagi dans son parenchyme, et elle est fortement altérée dans sa charpente. La capsule est épaissie, les travées conjonctives sont volumineuses, scléreuses sans élasticité ; et, du côté de la pulpe, il y a une irritation évidente des endothéliums qui se traduit par l'apparition de fibrilles conjonctives en quantité anormale dans les corpuscules de Malpighi et dans les cordons de Billroth. C'est qu'en effet, l'appareil de soutien splénique subit, lui aussi, les atteintes des liquides toxiques en circulation dans le sang. Ce point a été bien mis en évidence par Pilliet dans ses expériences sur l'action de quelques poisons du sang sur la Rate. Chez le chien, où la charpente de la Rate est très riche en fibres musculaires lisses, Pilliet a constaté des altérations dégénératives de ces fibres capables de donner l'explication immédiate de la distension anormale de l'organe splénique. Dans l'évolution des lésions, il faut, en effet, considérer plusieurs stades. Tout d'abord,

il y a multiplication cellulaire tant des éléments mobiles, que des éléments fixes, puis, disparition des leucocytes et apparition dans la Rate de cavités sinusiales dont la béance est assurée par la stase sanguine.

Au premier stade, la congestion peut passer au deuxième plan et ce qui domine alors c'est la prolifération des éléments propres de la Rate. Il n'est certainement pas exceptionnel d'être en présence d'un parenchyme dense au milieu duquel émergent des corpuscules de Malpighi très élargis. Il y a multiplication cellulaire et, ainsi que l'ont constaté Hanot, Josselin de Jong, Kiener la splénomégalie est alors due à « une hyperplasie du tissu adénoïde ». Il y avait hypersplénie dans le cas de cet enfant (1) chez qui on avait observé un ictère par rétention, consécutif à l'absence des voies biliaires externes ; mais elle avait des caractères un peu spéciaux. Elle était en effet représentée par la multiplication de grandes cellules à fonction hématophagique et l'apparition d'un grand nombre d'éléments de la série myéloïde. C'est là, d'ailleurs, un cas intéressant mais exceptionnel ; chez l'adulte la transformation myéloïde n'est jamais très marquée : on ne saurait interpréter par ces termes, la présence dans le corpuscule de Malpighi de quelques myélocytes qui sont là comme les témoins d'une disposition ancienne, capable à un moment donné et dans certaines circonstances d'en-

(1) Observation X.

trer en « reviviscence. », Kiener, du cas qu'il a examiné, conclut à une Rate de nature « lymphogène comme dans la lymphadénie, la tuberculose et d'autres maladies infectieuses. » A vrai dire, sa description est incomplète et nous aurions actuellement besoin d'une désignation plus précise des leucocytes qu'il a rencontrés dans la Rate observée. Sans doute, on ne saurait nier que la Rate des cirrhoses biliaires n'ait pas certains des caractères que Bezançon et Dominici ont reconnus d'une façon précise à la Rate infectieuse, mais elle en a d'autres qui paraissent dépendre d'un processus hémolytique prédominant.

Au cours des infections, les réactions spléniques représentant une lutte contre l'envahissement des bactéries, « le processus fondamental de l'activité de la rate dans les maladies infectieuses est donc la production de leucocytes aptes à la lutte : leucocytes mononucléaires ou macrophages (1) ».

Il y a une hypersplénie caractérisée essentiellement par l'apparition de globules blancs granuleux ou sans granulations et de mononucléaires à fonction leucolytique. En effet, la leucolyse est prédominante, l'hématolyse n'a ici qu'une importance secondaire. Cependant, cela ne se passe pas toujours ainsi : l'hématophagie est parfois très importante ; dans la fièvre typhoïde, par exemple, une grande quantité de cellules pulpaires sont remplies d'hématies (Curschmann). Et si d'autre part, au cours des intoxica-

(1) Bezançon. — *Th.* Paris 95, p. 118.

.tions par les poisons globulicides, l'hématolyse est prédominante, il se fait toujours dans ces cas une prolifération cellulaire parfois extrêmement importante. On ne saurait donc opposer à l'aide de ces seules constatations, les rates infectieuses lymphopoiétiques et leucolytiques aux rates hémolytiques. Ce qui donne à celles-ci un aspect si particulier, ce n'est pas la présence dans la pulpe de macrophages à protoplasma plus ou moins chargé en globules rouges, mais bien l'hyperpigmentation que l'on y observe et dont « la constatation présente une certaine importance rétrospective quand le travail de destruction globulaire a cessé dans la pulpe. »

La fonction pigmentaire de la rate est exagérée et c'est là un point que montre assez communément l'étude des rates biliaires (1).

Débarrassée de sa surcharge en corpuscules sanguins, la rate biliaire nous apparaît comme un organe épuisé, pauvre en éléments nobles mais riche en pigments. Quelques-uns de ses caractères rappellent la rate sénile décrite par Pilliet. La rate jeune se reconnaît à la présence de corpuscules de Malpighi de volume appréciable et au système des sinus et cordons de Billroth régulièrement ordonnés. La prolifération cellulaire y est moins active que dans la rate du jeune âge ; elle se cantonne en quelques

(1) Il existe une infection où se fait une destruction extraordinaire de globules rouges, c'est la Malaria.

Il s'agit ici d'une maladie parasitaire très spéciale, dont nous n'aurions pas parlé si certains auteurs ne considéraient la maladie de Hanot comme une hépatite paludéenne.

points du corpuscule, les keimcentrum ou secundar knötchen de Flemming, les taches claires de Brücke, les centres clairs de Bezançon et Labbé.

La rate sénile est caractérisée par l'atrophie de tous ses éléments. Mais elle peut avoir cet aspect aux différents âges de la vie ; c'est qu'en effet, la fonction leucopoiétique de la rate n'a qu'une existence éphémère ; les infections et les intoxications, en exigeant de l'organisme une forte dépense d'éléments sanguins, épuisent les organes hématopoiétiques et les frappent de sénilité. On conçoit, d'après cela, combien doivent varier les réactions du parenchyme splénique et par contre coup les dimensions d'une rate pathologique. Pour que la rate puisse réagir, il faut qu'elle soit suffisante, c'est-à-dire qu'elle ait en elle-même une puissance cytogénétique capable de produire la multiplication cellulaire que réclament ses diverses fonctions. Autrement, elle reste à peu près indifférente aux processus morbides en évolution. C'est pourquoi dans les cirrhoses biliaires, la rate peut, dans quelques cas, rares à la vérité, rester petite : MM. Gilbert et Castaigne ont pu décrire une forme microsplénique de la cirrhose biliaire.

Pilliet a parfaitement démontré que certains agents toxiques peuvent amener une insuffisance histologiquement constatable de la rate. Il a injecté à des animaux des ammoniaques composées, des huiles essentielles, des poisons minéraux. La métatoluilène diamine avec le nitrate d'urane donnent surtout des

figures de destruction globulaire. Ces phénomènes se passent de préférence dans la pulpe rouge. Les cellules du réseau sont tuméfiées ; beaucoup se remplissent de globules rouges ou se montrent chargées d'hémoglobine. Cette substance subit des transformations et de l'action cellulaire peut résulter la production de petites phères de pigments sanguins d'un jaune brun dans lequel doit prédominer la méthémoglobine. La pulpe prend une teinte rouillée. Les globules rouges sont encore distincts, tuméfiés ou réunis en masses pigmentaires, mûriformes parfois très volumineuses. Les corpuscules de Malpighi, d'abord tuméfiés, diminuent d'étendue peu à peu et s'atrophient. Quelquefois, mais rarement, ils sont eux-mêmes pénétrés par le pigment.

Or, nous retrouvons la plupart de ces caractères dans les rates biliaires. Ces rates sont pauvres en leucocytes. La pulpe blanche est atrophiée, le corpuscule de Malpighi prend un aspect feuilleté, parfois même, il est réduit à l'état d'un nodule scléreux. Quant aux cordons de Billroth, ce sont des ponts fibreux que vient doubler l'endothélium des sinus et donner à ces cavités l'aspect de véritables veines. Comme dans les cas de Paulesco, la lésion capitale est le développement dans la rate d'un tissu de sclérose plus ou moins abondant. Mais ce qu'il y a de plus remarquable dans ces rates, c'est leur richesse en pigments. Outre les pigments biliaires, il y a des pigments d'origine hémoglobique. Les uns prennent les réactions connues au contact du sulfhydrate d'ammo-

niaque ou du ferrocyanure de potassium chlorhydrique; les autres sont de petits blocs jaunâtres sur lesquels ces réactifs restent sans action; enfin, il existe un pigment noir, pulvérulent, assez abondant dans le parenchyme splénique et rappelant le pigment que l'on peut trouver dans les muscles ou dans les cellules nerveuses. Ces différents pigments ne sont pas jetés sans ordre au travers de la rate. Il est difficile de les trouver dans les sinus, mais ils abondent autour des vaisseaux corpusculaires, dans la paroi des sinus et aussi dans les septa, les septula et la capsule de la rate. Duilio Pandolfini Barberi avait déjà noté la localisation prédominante du pigment dans la zone sous-capsulaire de la rate : Cette disposition est banale, mais l'explication en est malaisée. Cependant, nous avons vu, sur une coupe, un détail histologique capable d'éclaircir cette question. Un des septa de la rate présentait en son centre, une large fissure sur la paroi de laquelle était étalée une longue cellule membraniforme bourrée de pigments, rappelant assez bien la cellule de Küppfer dans le foie.

D'après cela et la répartition habituelle des pigments, nous serions disposé à croire que les produits spléniques ne vont pas tous au foie, surtout dans le cas de gêne à la circulation porte, mais qu'en grande partie, ils émigrent dans les voies lymphatiques de la rate. Un fait analogue se passe dans le foie ; si l'on peut saisir le passage des pigments biliaires à travers les parois endothéliales des capil-

laires sus-hépatiques, il est facile de constater que les vaisseaux lymphatiques et les ganglions charrient du pigment en abondance. Depuis les travaux de Kyber, nous savons que l'on peut mettre en évidence dans la rate un double système de voies lymphatiques : un système trabéculaire et capsulaire et un système péri-artériel, l'un communiquant avec l'autre. Les pigments déposés dans l'adventice des artères corpusculaires, dans les septa et dans les lames fibreuses qui remplacent les cordons de Billroth, semblent injecter les lymphatiques de la rate à la façon du bleu de Prusse. La persistance de ces dépôts paraît être en rapport avec l'altération de la charpente contractile de la rate qui ne peut plus exprimer ses produits de sécrétion.

Ainsi donc, la rate arrivée à ce point est une rate tuméfiée, dure, congestionnée et pigmentée. Elle est atrophiée dans ses parties nobles, mais elle n'est pas pour cela petite et ratatinée ; en effet, l'afflux passif du sang tend à maintenir son volume considérable. Cela se passe à peu près ainsi pour le foie cardiaque où l'organe paraît plus gros, malgré la disparition de la plupart de ses cellules, parce que le système sus-hépatique est largement dilaté par l'ondée sanguine qui reflue dans les veines par suite de l'insuffisance du cœur droit. Pour la rate, comme pour le foie, cela n'est possible que si l'organe est atteint dans ses différentes parties constituantes. On ne saurait établir des différences dans les réactions spléniques suivant la prédominance imaginaire d'altéra-

tions de la pulpe blanche ou de la pulpe rouge : ce que nous savons de l'histogénèse des éléments de la série lymphoïde ne permet pas de telles divisions. L'atrophie porte aussi bien sur le corpuscule de Malpighi que sur les cordons de Billroth. Le tissu conjonctif de soutien, prend lui aussi, sa part dans l'évolution du processus morbide. Son épaississement et l'imprégnation pigmentaire de ses travées restent comme les témoins des efforts faits par la rate en face des phénomènes hémolytiques provoqués par le passage dans le sang de substances globulicides telles que les sels biliaires.

Les réactions des organes hématopoiétiques ne se bornent d'ailleurs pas à la rate ; depuis longtemps déjà, Paulesco, Gilbert et Fournier, Bezançon ont insisté sur l'hypertrophie des ganglions du hile de la rate, du bord supérieur du pancréas et des sillons de la face inférieure du foie : cette augmentation de volume peut porter sur les ganglions périphériques, ganglions axillaires et inguinaux et même sur les plaques de Peyer ; et elle peut, dans certains cas, être si marquée, que Popow a pu comparer la cirrhose hypertrophique biliaire à la pseudo-leucémie. La moelle osseuse elle-même entre en activité ; Popow, Bleichroder ont noté son aspect rouge et pulpeux. Ainsi tout le système hématopoiétique réagit, il semblerait cependant que ce soit la rate qui, la première, présente d'importantes modifications.

## CHAPITRE TROISIÈME

### Du rôle de la rate dans la production des substances antihémolytiques

Au cours de l'intoxication biliaire, rate et moelle osseuse entrent en activité. Mais, tandis que la réaction de la moelle osseuse est parfois nulle ou peu accentuée, l'hypersplénie est, au contraire, constante. La rate semble jouer un rôle important dans la défense de l'organisme contre l'action hémolytique des sels biliaires.

Depuis longtemps déjà, les auteurs dont l'attention avait été éveillée par les travaux de Metchnikoff sur la phagocytose dans les infections, avaient cherché à établir un lien entre les transformations morphologiques que peuvent subir les tissus hématopoiétiques et les réactions de défense d'un organisme envahi par les microbes pathogènes. La rate, riche en phagocytes, devenait ainsi l'un des principaux organes protecteurs de l'économie. « Rôle de destruction des bactéries dans les mailles de la pulpe, dans quelques circonstances, rôle beaucoup plus général et plus important de fabrication active de leucocytes phagocytaires. » Telles sont, d'après

Bezançon, les fonctions de la rate dans les maladies infectieuses. L'intumescence constante de cet organe au cours des infections, semble indiquer, en effet, qu'il joue un rôle de premier ordre dans la lutte contre les microbes. Aussi, de bonne heure, a-t-on cherché si la splénectomie ne diminuerait pas chez l'animal infecté la production des substances bactéricides ou immunisantes. Or, les résultats apportés par les expérimentateurs sont essentiellement contradictoires. Aux expériences positives de Bardach, Montuori, Tiktine, Tizoni et Catani, Soudakewitch, s'opposent les constatations négatives ou indifférentes de Roger, Martinotti et Barbacci, Foa et Scabia, Kanthack.

Des recherches de Courmont et Duffau, Blumreich et Jacobi, il ressort même que dans certains cas l'ablation de la rate augmente la résistance des animaux à certains germes et à certaines toxines. On voit aussi que, contrairement à London, Iacuchevitch, d'accord avec Tarrassévitch, a montré que l'animal splénectomisé pouvait fabriquer des hémolysines comme l'animal pourvu de rate. Jawein, mettant en évidence l'importance du rôle hémolytique de la rate pense que cet organe, filtre pour les globules rouges, réagit surtout contre les microbes ayant une action destructive sur les hématies : d'après lui, ce sont ces micro-organismes que l'on devra injecter aux animaux splénectomisés si l'on veut juger du rôle de la rate dans les infections. Or, Righi a pu immuniser des souris dératées contre la fièvre typhoïde dans

laquelle cependant, d'après Jawein, il se ferait une forte consommation de globules rouges. Mieux encore Pugliese et Luzzati ont constaté que des chiens splénectomisés supportaient des doses de pyrodine mortelles pour les chiens normaux. Quant à la toluilendiamine, dont l'action hémolytique est si connue depuis les travaux d'Afanasiew et de Stadelmann, l'extirpation de la rate ne modifierait pas sensiblement ses effets toxiques. Pourtant, suivant Johannovics, un chien préalablement dératé deviendrait plus résistant à la toluilendiamine.

La valeur de l'intervention de la rate dans les phénomènes hématolytiques serait donc très discutable. Lapicque soutient même que l'absence de cet organe ne trouble pas d'une façon appréciable la régulation qui maintient constante la richesse globulaire du sang d'un animal. Lapicque et Calugareanu injectent du sang à une série de chiens ; ils constatent que la pléthore qui succède à cette transfusion dure moins de temps chez les splénectomisés que les chiens normaux. Ces derniers ont une moelle osseuse et une rate riches en rubigine, le foie, les ganglions en contiennent très peu. Chez les splénectomisés, on en trouve beaucoup dans la moelle des os, un peu dans le foie, très peu dans les ganglions. Lapicque conclut en écrivant : « la rate est une portion relativement peu considérable d'un vaste système hématolytique ».

Ainsi donc, la rate peut être vicariée. Ce fait s'explique de lui-même depuis que Ehrlich a mis en

évidence toute la place que le tissu lymphoïde occupe dans l'économie. Les ganglions et les plaques de Peyer n'entrent en activité que si la rate ne suffit pas à remplir son rôle. Normalement, il est facile de saisir dans la pulpe splénique des indices d'activité qui pour légers qu'ils soient, n'en existent pas moins ; au contraire le tissu lymphoïde ganglionnaire paraît être au repos. Vient-on à enlever la rate, on constate immédiatement une multiplication très appréciable de macrophages dans tout le tissu lymphoïde (Dominici).

Ce fait nous paraît plein d'intérêt parce qu'il semble susceptible d'expliquer l'augmentation de résistance des animaux splénectomisés à l'action des substances globulicides. Les auteurs en effet en enlevant la rate avant toute infection, ont précisément excité le fonctionnement du tissu lymphoïde qui s'est, pour ainsi dire, préparé à lutter contre les agents toxiques ; ils devaient donc obtenir des résultats en apparence contradictoires. Aussi, avons-nous cherché à modifier cette expérience pour préciser le rôle que joue la rate dans la production des antihémolysines.

Nous avons injecté à des animaux des doses progressivement croissantes de substances hémolytiques. Puis, nous pratiquions la splénectomie, supprimant ainsi d'un seul coup un vaste territoire lymphoïde en pleine réaction. Au bout d'un certain temps, nous leur injections une dose de poison inférieure à celle qu'ils supportaient parfaitement avant l'opération. Les

suppléances ne s'étant que très insuffisamment établies, l'animal splénectomisé mourait alors presqu'immédiatement.

Exp. I. — Lapin 2 kilos. Reçoit en injection intra-veineuse des doses progressivement croissantes de taurocholate de soude. La dernière injection est de 25 centigrammes. *Splénectomie*. Dix jours après, il reçoit 10 centigrammes de TC. *Mort immédiate*.

Exp. II. — Lapin 2 kil. 400. Traité de même. La dernière injection est de 30 centigrammes de TC. *Splénectomie*. Quelques jours après, injection de 20 centigrammes de TC. L'animal a une sorte de rytgme de Cheyne, Stokes de la pulsation cardiaque. *Mort en dix minutes*.

Exp. III. — Lapin de 1800 grammes reçoit cinq injections d'une solution de toluilendiamine. La dernière est de 10 centigrammes. *Splénectomie*. *Mort* deux heures après une injection de 4 centigrammes.

Exp. IV. — Lapin 2 kilos reçoit six injections de toluilendiamine, dernière est de 13 centigrammes. *Splénectomie*. Mort 35 minutes après une injection de 3 centigrammes.

Comparons aux animaux témoins ; nous constatons que les quatre animaux splénectonisés préalablement à toute injection, supportent parfaitement les doses croissantes de substances globulicides et se comportent à la façon des animaux ayant gardé leur rate. Chez les splénectomisés, il a été facile de constater que

l'immunisation vis-à-vis du taurocholate de soude et l'accoutumance vis-à-vis du chlorhydrate de toluilendiamine s'obtiennent dans le même laps de temps et présentent les mêmes caractères que chez les animaux témoins, soumis à la même série d'injections. A l'autopsie, nous n'avons pas vu de rates accessoires. Les éléments de la pulpe des os ont proliféré ; ils appartiennent exclusivement à la série myéloïde. D'autre part, les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques sont entrés en activité. Dans ces organes, on voit sur frottis un grand nombre de macrophages en réaction phagocytaire et quelques hématies nucléées. On peut donc admettre que dans ces expériences, la rate a été suppléée par les autres organes lymphoïdes.

Dans une autre série d'expériences, nous avons enlevé la rate à des animaux préalablement immunisés. Cette opération qui ne fut suivie que d'insignifiantes modifications de la formule hématique, a également été très bien supportée par les animaux. Mais si, après guérison complète, on leur injectait dans les veines la dose *mortelle* qu'ils avaient auparavant tolérée parfaitement, on les voyait mourir en quelques minutes, au milieu de phénomènes identiques à ceux que présentent les animaux non traités. L'examen histologique nous rend compte de ce fait : il n'y a pas trace de tissu lymphoïde dans la moelle des os. Les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques n'ont qu'une faible réaction : la rate avait

pour ainsi dire fait tous les frais de la résistance aux substances hémolysantes.

Il semble donc que, si chez les animaux préalablement splénectomisés, des suppléances physiologiques peuvent s'établir, la rate n'en joue pas moins, chez les animaux normaux, un rôle primordial dans l'acquisition de l'immunité contre le taurocholate de soude par exemple ; et on peut conclure de ces faits que la rate intervient utilement dans la production des antihémolysines.

On comprend d'ailleurs qu'on ne saurait enlever impunément à l'organisme un territoire lymphoïde aussi étendu que celui que représente la rate. Puisque les phénomènes de multiplication cellulaire paraissent comptés, il est certain que l'ablation de cet organe doit diminuer la puissance réactionnelle des individus dont le sang se met à charrier des principes toxiques.

De plus, on sait les rapports physiologiques qui unissent l'un à l'autre, le foie et la rate. « Le foie et la rate, écrit Lancereaux, jouent, vis-à-vis des éléments figurés du sang, un rôle analogue à celui de l'hépato-pancréas par rapport au sérum ; ils sont associés vis-à-vis d'une même fonction : la sanguification. » Certains faits semblent indiquer que cette association se manifeste également dans l'immunisation de l'organisme contre les substances globulicides. Dans cette idée, Johannovics a soustrait la rate au système porte en abouchant la veine splénique à la veine cave inférieure, puis il a injecté

des substances hémolysantes : il a vu que les chiens devenaient ainsi beaucoup plus vulnérables au sérum hémolytique.

Le foie ne reste jamais indifférent dans le cours des destructions globulaires. Nous avons constaté que les injections d'eau distillée, d'acétate de plomb ou de taurocholate de soude excitaient sa fonction glycogénique. On peut admettre que dans ces cas le glycogène est le témoin de la mise en activité de la cellule hépatique dans ses fonctions biliaires et martiales. Mais il y a peut-être là quelque chose de plus. Wendelstadt a étudié l'action du glycogène sur les processus hémolytiques. Il a vu que de petites quantités de glycogène, ajoutées à des sérums normaux, enlèvent à ces derniers leur propriété de dissoudre les globules rouges. Le glycogène ne neutralise pas les hémolysines artificiellement préparées mais rend indifférent le sérum d'anguille qui est, comme l'ont démontré Camus et Gley, si hautement hémolytique.

Les substances globulicides que nous avons employées paraissent provoquer l'apparition dans le foie d'une grande quantité de glycogène. N'y aurait-il pas là une tentative faite par la cellule hépatique pour modifier la composition du sérum et lui faire acquérir occasionnellement des propriétés nouvelles ?

En résumé, nous espérons avoir montré que, dans l'ictère expérimental, l'hypersplénie avait sa raison d'être et que la rate intervenait utilement dans la lutte de l'organisme contre l'intoxication biliaire. Il faudrait donc conclure, qu'il n'y aurait pas lieu d'en-

lever la rate chez les malades atteints d'hépatite avec ictère et splénomégalie, bien qu'on en soit tenté par ce que l'on sait de la maladie de Banti. Notre collègue et ami Trastour a bien voulu nous communiquer une observation de laquelle il semble ressortir qu'une telle intervention peut n'être pas inoffensive.

Obs. XIV. — Hépatite alcoolique avec ictère et hypersplénomégalie. Splénectomie. Mort.

Fin.. 50 ans, employé de commerce entre à l'hôpital St Antoine pour ictère et tumeur volumineuse de l'abdomen.

Il a toujours été d'une bonne santé. Pas de syphilis ni de maladies infectieuses. Il a deux enfants bien portants. On relève chez lui des antécédents très nets d'éthylisme. Il prend du vin et des eaux-de-vie en abondance.

Sa maladie actuelle aurait débuté il y a deux ans. A cette époque il serait senti une tumeur volumineuse dans le côté gauche de l'abdomen. Depuis six mois, ses forces ont décliné et il s'est mis à maigrir.

Il est vu pour la première fois le 20 semptembre. C'est un homme grand, jouissant encore d'un certain embonpoint et de teint nettement subictérique.

Par la palpation, on sent une rate volumineuse qui remplit tout le flanc gauche et arrive jusqu'à la crête iliaque. Sur la ligne axillaire sa longueur atteint 29 cm. Le foie est petit, rétracté sous les fausses côtes. Rien au cœur ni aux poumons.

Examen du sang :

Gl. R = 4.800.000
Bl. = 3.000
polynucléaires = 72 %
mononucl. = 28 %

Hématochromométrie :

procédé Hayem : $G \frac{R}{N} = \frac{2.300.000}{4.800.000} = 0,48$

Dans le sérum, la réaction de Gmelin est positive ; l'Ictère s'accentue peu à peu, mais le malade mis au lait se sent mieux et se met même à engraisser. La rate est toujours énorme ; c'est ce signe qui attire principalement l'attention et on propose au malade la splénectomie. Le 23 novembre l'Ictère est très marqué. Pigments en abondance dans les urines, l'examen du sang donne les résultats suivants :

Gl. R = 4.510.500
Bl. = 3.190
polynucléaires = 83
mononucl = 13
éosinophiles = 4

L'ablation de la rate est pratiquée le 24 novembre par MM. J-L. Faure et Baudet. L'organe est facilement enlevé, il n'y a pas d'adhérences. On note une hémorrhagie d'ailleurs très peu abondante au moment de la section du pédicule vasculaire.

Il pèse 1265 grammes. La capsule est irrégulière et épaissie avec de larges bandes blanchâtres, opalescentes. Histologiquement il y avait une sclérose marquée.

Le foie, examiné rapidement par M. Faure au cours de l'opération, apparaît petit et granuleux.

Dans la soirée du 24 la température monte à 38° mais redescend bientôt à 37°. Le malade très affaibli a quelques vomissements.

Gl. R = 5.674.500
Gl. bl = 28.868
polynucléaires = 86.5
mononucléaires = 13.5

Les jours suivants le malade sent ses forces décliner de plus en plus ; le 27 novembre, nouvel examen du sang :

Gl. R = 4.405.100
Bl. = 18.914
polynucléaires = 80 %
mononucléaires = 20 %

Le 3 décembre :

Gl. R = 3.716.900
Bl. = 37.975

Cette hyperleucocytose est mise sur le compte d'une suppuration qui se montra les jours suivants. Le malade continue à s'affaiblir et succombe le 10 décembre.

Ainsi, nous constatons qu'après une légère élévation du chiffre des globules rouges, que l'on retrouve à la suite des splénectomies est survenu chez le malade une anémie avec la perte de ses forces croissant et une cachexie progressive.

## CONCLUSIONS

L'étude expérimentale et l'étude anatomo-clinique montrent que parmi les causes susceptibles d'expliquer les modifications des organes hématopoiétiques dans l'ictère, il faut faire intervenir l'action hémolytique des sels biliaires.

Lorsqu'il y a cholémie, la rate se tuméfie.

Tous les éléments constitutifs de cet organe réagissent ; cette réaction se traduit par la prolifération des cellules mères du corpuscule de Malpighi, l'excitation de la fonction leucolytique à un degré moindre, de la fonction des cellules de la pulpe et par l'irritation des cellules et fibres conjonctives de soutien.

Mais bientôt les facultés réactionnelles de la rate s'épuisent ; les cellules de parenchyme splénique se sont essaimées ou détruites et comme témoin de l'activité antérieure de l'organe, on ne trouve plus qu'une imprégnation pigmentaire du squelette conjonctif de la rate anormalement épaissi ; à ce moment, la rate se laisse facilement distendre, la congestion passive intervenant, ses sinus béants sont facilement envahis par le sang.

L'anémie qui procède de la présence dans le sang

des sels biliaires est limitée par la production d'anti-hémolysines et l'augmentation de la résistance globulaire vis-à-vis du taurocholate de soude, sel biliaire le plus hémolytique.

L'immunisation obtenue jusqu'à présent contre ce sel n'est pas absolue. La rate intervient utilement dans l'acquisition par le sang de ces propriétés nouvelles : son ablation chez l'animal en voie d'immunisation est suivie de la mort du sujet, lorsqu'on lui injecte une dose de poison inférieure à celle qu'il supportait autrefois.

L'insuffisance hépatique peut aussi provoquer la mise en activité des organes hématopoiétiques. Dans ce cas, la fonction hémolytique de la rate passant au deuxième plan, on observe surtout une réaction myéloïde capable d'expliquer alors l'intumescence splénique dont le degré est cependant inférieur à celui qu'elle atteint dans l'intoxication biliaire.

L'hypersplénie qui se produit au cours des ictères nous apparaît donc comme un phénomène utile dans la lutte de l'organisme contre l'intoxication hépatogène.

Vu :
Le Président :
CORNIL.

Vu :
Le Doyen :
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD.

## TABLE DES MATIÈRES


| | Page |
|---|---|
| Introduction | 7 |
| Division | 13 |
| Technique | 15 |
| Chapitre I. — Ictère expérimental. — La bile liquide hémolytique | 17 |
| A. — Ligature du cholédoque | 27 |
| B. — Ligature de l'artère hépatique. | 46 |
| C. — Intoxication biliaire | 49 |
| Injections de bile | 52 |
| Injections de taurocholate de soude. | 53 |
| Résistance des hématies au taurocholate de soude chez les animaux traités. | 61 |
| Chapitre II. — Etude des réactions du sang et des organes hématopoiétiques dans l'ictère chez l'homme | 69 |
| La rate biliaire | 86 |
| Chapitre III. — Du rôle de la rate dans la production des substances antihémolytiques | 105 |
| Conclusions | 116 |

Sens. — Imprimerie Miriam, 1, Rue de la Bertauche

# THÈSE

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE